

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BEHNISCH, Werner

Reinhard-Skuhra-Weise & Partner Gerngen

Friedrichstrasse 31 Reinhard • Skuhra • Weise

Postfach 44 01 51

D-80750 München

ALLEMAGNE

27. Nov. 2000

Frist

Erl.

Date of mailing (day/month/year)

16 November 2000 (16.11.00)

Applicant's or agent's file reference

P12088 Dr.B

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP00/02064

International filing date (day/month/year)

09 March 2000 (09.03.00)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

SALLER, Robert, Michael ✓
Jutastrasse 22
80636 München
Germany

SK

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

ADDITIONAL APPLICANT/INVENTOR FOR US ONLY.

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Peggy Steunenberg

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BEHNISCH, Werner
Reinhard-Skühra-Weise & Partner GbR
Friedrichstrasse 31
Postfach 44 01 51
D-80750 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 28 June 2001 (28.06.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P12088 Dr.B	
International application No. PCT/EP00/02064	International filing date (day/month/year) 09 March 2000 (09.03.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BAVARIAN NORDIC RESEARCH INSTITUTE
A/S
Vesterbrogade 149
DK-1620 Copenhagen V
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

AUSTRIAN NORDIC BIOTHERAPEUTICS AG
Veterinärplatz 1
A-1210 Vienna
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Assignment.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BEHNISCH, Werner et al
REINHARD, SKUHRA, WEISE & PARTNER
GBR
Postfach 44 01 51
D-80750 München
ALLEMAGNE

Eingegangen

Reinhard • Skuhra • Weise

- 6. Juni 2001

30 MON.

Frist 10.09.01

Erl.

beurh. auf.

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

05.06.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

P12088 Dr.B

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/02064

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
09/03/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
10/03/1999

Anmelder

GSF-FORSCHUNGSZENTRUM FÜR UMWELT UND GESUNDHEIT...

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Neumann, M

Tel. +49 89 2399-7351



Translation
09/19/4665

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P12088 Dr.B	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/02064	International filing date (day/month/year) 09 March 2000 (09.03.00)	Priority date (day/month/year) 10 March 1999 (10.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/867, 5/10, 7/01, A61K 48/00		
Applicant GSF-FORSCHUNGSZENTRUM FÜR UMWELT UND GESUNDHEIT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>17</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input checked="" type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 August 2000 (23.08.00)	Date of completion of this report 05 June 2001 (05.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/02064

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-19 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-20 _____, filed with the letter of _____ 06 March 2001 (06.03.2001)
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/29-29/29 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-13 _____, filed with the letter of _____ 26 January 2001 (26.01.2001)

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/02064

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11, 14, 15, 19, 20	YES
	Claims	12, 13, 16-18: see Box VIII	NO

2. Citations and explanations

The subject matter of the present claims appears to be novel and inventive, since the available prior art neither discloses nor suggests the incorporation of HERV sequences in retroviral vectors. The requirements of PCT Article 33(2) and (3) are therefore satisfied.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/02064

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No.
Patent No.

Publication date
(day/month/year)

Filing date
(day/month/year)

Priority date (valid claim)
(day/month/year)

WO 00/23606

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure
(day/month/year)

Date of written disclosure
referring to non-written disclosure
(day/month/year)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.
PCT/EP 00/02064

II. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 12, 13 and 16-18 refer to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no report is established concerning the industrial applicability of the subject matter of said claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 08 JUN 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P12088 Dr.B	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02064	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/03/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 10/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/867		
Anmelder GSF-FORSCHUNGSZENTRUM FÜR UMWELT UND GESUNDHEIT...		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt **4** Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 17 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 23/08/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter SCHEFFZYK, I Tel. Nr. +49 89 2399 8602 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-20 eingegangen am 07/03/2001 mit Schreiben vom 06/03/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/29-29/29 ursprüngliche Fassung

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-13, eingereicht mit Schreiben vom 260101.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-20
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-20
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11,14,15,19,20
	Nein: Ansprüche	12,13,16-18: siehe Sektion VIII

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

SEKTION V-----

Der Gegenstand vorliegender Ansprüche scheint neu und erfinderisch zu sein, da der Einbau von HERV Sequenzen in retrovirale Vektoren in dem zur Verfügung stehenden Stand der Technik weder beschrieben noch vorgeschlagen wird. Demnach werden die Erfordernisse der Art. 33(2)(3) PCT erfüllt.

SEKTION VI-----

WO 00/23606

SEKTION VIII-----

Die Ansprüche 12,13,16-18 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

PCT/EP00/02064

6. März 2001

Geänderte Patentansprüche

1. Retroviraler Expressionsvektor, enthaltend zumindest die nachfolgenden Elemente in funktioneller Anordnung:
 - a) DNA-Sequenzen zur Verpackung der Vektor-RNA und zur zellspezifischen Expression von Proteinen oder Peptiden, die von heterologen DNA-Nukleotidsequenzen kodiert werden;
 - b) ein oder mehrere für ein Protein oder Peptid kodierende DNA-Nukleotidsequenzen,

dadurch gekennzeichnet,
daß die DNA-Sequenzen zur zellspezifischen Expression eine zellspezifisch regulierbare Promotorregion aus einer humanen endogenen retroviralen DNA-Nukleotidsequenz (HERV) enthalten.
2. Expressionsvektor nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß die DNA-Sequenzen zur zellspezifischen Expression aus dem LTR-Bereich und wahlweise dem nicht translatierten Bereich zwischen der 5' LTR und dem gag-Bereich von HERVs stammen.
2. Vektor nach Anspruch 1 oder Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der gesamte LTR-Bereich, der U3-Bereich oder der R- und U3-Bereich aus einer humanen endogenen retroviralen Nukleotidsequenz stammt.
3. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,

daß die für ein oder mehrere Proteine oder Peptide kodierende Nukleotidsequenzen ausgewählt werden aus einem oder mehreren Elementen der Gruppe, bestehend aus Markergenen, therapeutischen Genen, antiviralen Genen, Antitumorgenen und Zytokingenen.

4. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zellspezifisch regulierbare Promotorregion aus dem LTR-Bereich einer zellspezifisch exprimierten endogenen humanen retroviralen Nukleotidsequenz stammt.
5. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die humanen endogenen retroviralen zellspezifisch regulierbaren Promotorsequenzen ausgewählt werden aus einem oder mehreren Promotorsequenzen von HERV-Familien der Gruppe, bestehend aus HERV-K, HERV-H, HERV-E, HERV-L, HERV-T, HERV-R, HERV-I, HERV-P, ERV9. HERV-W.
6. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Promotorregion neben der TATA-Box weitere Erkennungs- und Bindungsstellen für regulatorische Proteine umfaßt.
7. Vektor nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkennungs- und Bindungsstellen für regulatorische Proteine die GC-Box, die CAAT-Box, Enhancersequenzen und Repressorsequenzen sowie Hormon-responsible Sequenzmotive umfassen und daß wahlweise zusätzlich Erkennungs- und Bindungsstellen für regulatorische Proteine aus der LTR-Region exogener Retroviren und/oder aus zellulären Genen enthalten sind.
8. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

daß der Vektor ein Promotor-Konversionsvektor ist, umfassend einen 5' LTR-Abschnitt der Struktur U3-R-U5, ein oder mehrere Sequenzen, ausgewählt aus kodierenden und nicht kodierenden Sequenzen, und einen 3' LTR-Abschnitt, umfassend einen teilweise oder vollständig deletierten U3-Abschnitt, wobei der deletierte U3-Abschnitt durch eine zellspezifisch regulierbare Promotorregion aus einer HERV-LTR-Sequenz ersetzt ist, gefolgt vom R-U5-Abschnitt.

9. mRNA oder RNA eines retroviralen Expressionsvektors nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
10. Prokaryontenzelle oder Eukaryontenzelle, enthaltend einen retroviralen Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
11. Eukaryontenzelle, enthaltend einen retroviralen Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche in integrierter Form.
12. Verwendung eines zellspezifisch regulierbaren Promotorabschnitts aus einer humanen endogenen retroviralen DNA-Nukleotidsequenz zur Steuerung der Expression von Fremdgenen in retroviralen Expressionsvektoren, bevorzugt ProCon-Vektoren.
13. Verwendung eines Expressionsvektors nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur Expression von Fremdgenen in der Gentherapie.
14. Virion, enthaltend eine retrovirale Expressionsvektor-RNA, die durch Transkription einer Expressionsvektor-DNA nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche erhalten wurde.
15. Verfahren zur Herstellung eines Virions nach Anspruch 14 zum Einführen einer oder mehreren für ein Protein oder Peptid kodierender Nukleotidsequenzen,
dadurch gekennzeichnet,
daß der retrovirale Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche in eine geeignete Verpackungszelllinie unter solchen Bedingungen

eingbracht wird, daß das Virion ausgebildet wird und von der Verpackungszelllinie freigesetzt wird.

16. Verfahren zum Einführen von Nukleotidsequenzen, die für ein oder mehrere Proteine oder Peptide kodieren, in eine Eukaryontenzelle, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle mit einem Virion nach Anspruch 14 unter solchen Bedingungen infiziert wird, daß die für das Protein oder Peptid kodierende Nukleotidsequenzen in die chromosomale DNA der Eukaryontenzelle inseriert wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Eukaryontenzelle eine Säugierzelle ist.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Säugierzelle eine menschliche Zelle ist.
19. Retrovirales Vektorsystem, umfassend einen retroviralen Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche und eine Verpackungszelllinie mit zumindest einem retroviralen oder rekombinanten retroviralen Konstrukt, das für die Verpackungsproteine des retroviralen Expressionsvektors kodiert.
20. Retrovirales Vektorsystem nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Verpackungszelllinie retrovirale oder rekombinante retrovirale Konstrukte enthält, die für solche retroviralen Proteine kodieren, die vom retroviralen Expressionsvektor nicht kodiert werden.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

<120> Retrovirale Expressionsvektoren auf der Basis von
HERV-LTR-Sequenzen.

<130> P12088

<140> PCT/EP00/02064

<141> 2000-03-09

<150> DE 199 10 650.9

<151> 1999-03-10

<160> 47

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 375

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 1

```

tgtaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gtgacctgca cgtatacatc 60
cagatagcct gaagcaactg taaaaatata cttaactgat gacattccaa tattgtgatt 120
tgtttctgcc ctacctgac tgatcaatgt gctttgtaat ctccccacc cttcagaagg 180
ctctttgtaa tctctccac ccttgagaat ggacttggtg agatccacc cctgcctgca 240
aagcattgcc cctaactcca ccgcctgtcc caaacctat gagaactaat gataatccca 300
ccacactttg ctgactctct ttccagactc agcccggtg caccaggtg aaataaacag 360
ccatgttgct cacat                                     375

```

<210> 2

<211> 400

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 2

```

tgtaggcct ctgagcccaa gccaggccat cgcaccccct gtgacttgca cgtatacatc 60
cagatggcct aaagtaactg aagatccaca aaagaagtaa aaacagcctt aactgatgac 120
attccaacat tgtgatttgt tctgccccca ccctaactga taaatgtact ttgtaatctc 180
ccccaccctt aagaagggtcc tttgtaattc tccccaccct tgagagtgtg ctttgtgaga 240
tccacacctg cccaccagag aacaaacccc ctttgactgt aattttccat taccttccct 300
aatcctataa aacggcccca ccccatctcc ctttgctgac tctcttttcg gactcagccc 360
gcctgcaccc aggtgaaata aacagccatg ttgctcacat                                     400

```

<210> 3

<211> 361

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 3

```

tgtaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gcgacctgca catatacatc 60
cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaagtga aaatggcctg ttccctgcctt 120
aactgatgac attaccttgt gaaattcctt ctccctggctc atccctggctc aaaagctccc 180
gcactgagca ccttgtagcc cctgcctctg cccgccagag agcaaccccc tcttgactgt 240
aattttcctt tacctaccta aatcctataa aatggcccca ctctatctc ccttcgctga 300
ctctcttttc ggactcagcc cgctgtgacc caggtgaaat aaacagccat gttgctcaca 360
t                                     361

```

<210> 4
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 4
 tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gtgacctgca cgtacacatc 60
 cagatggcgc gttcctgcct taactgatga cattccacca cgaaagaagt gaaaatgacc 120
 tggtcgtgcc ttaactgatg acattgtctt gtgaaattcc tctcctggc tcatcctggc 180
 tcaaaagctc cccgactgag tacattgtga cccccactcc tgcccgccag agaacagccc 240
 cctttgactg taattttcct ttatctaccc aaatcctata aaacagcccc acctttatct 300
 cccttggtcg actctctttt cggactcagc ccgcctgcac ccaggtgaaa taaacagcca 360
 tgttgctcac at 372

<210> 5
 <211> 349
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 5
 tgtcaggcct ctgagcccaa gccaaagccat cgcaccccct gtgaattgca cgtgtatgcc 60
 cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaagtga aaaggccctg cccacacctta 120
 actgagtgat taaccccatg aatttccttc ccttggtcga gaagctcccc cactgagcac 180
 cttgtgaccc ctgcccctgc ccaccagaga acaaccccct ttgactgtaa ttttccatta 240
 ctttcccaaa tctataaaaa cggccccacc cctatctccc ttcgctgact ctcttttcgg 300
 actcagcccc cctgcaccca ggtgaaataa acagccatgt tgctcacat 349

<210> 6
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 6
 tgtcaggcct ctgagcccaa gcctgcacgt atacatccag atgaagcaag tgaagaatca 60
 caaaagaagt gaaaatggcc ggttctctgc ttaactgatg acattacctt gtgaaattcc 120
 ttctcctggc tcagaagctc ccccaactgag caccttgtga cccccactcc tccccgccac 180
 agaacaaccc cctttgactg taattttcca ctgcccgcgc aaaccctata aaacgggtccc 240
 accccatctc ccttccttga ctctcttttc ttcggactca gcccgctgc acccaggtga 300
 aataaacagc catgttgctc acat 324

<210> 7
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 7
 tgtcaggcct ctgagcccaa gccaaagccat cgcaccccct gtgacttgca cgtatacgcc 60
 cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaactga aaaggccctg ccccgcccta 120
 actgatgaca ttccaccatg gtgatttggt cttgcccac cttaactgag tgattaaccc 180
 tgtgaatttg cttctcctgg ctccagaagct ccccaactga gcaccttggt accccgccc 240
 ctgcccacca gagaacaacc ccctttgact gtaattttcc attaccttc caaatcctat 300
 aaaacggccc caccctatc tcccttcgct gactctcttt tcggactcag cccgcctgcc 360
 cccaggtgaa ataaacagcc atgttgctca cat 393

<210> 8
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 8

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gccaaagccat cgcatacccct gtgacttgca cgtatacggc 60
cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaactga aaaggccctg ccccgcccta 120
actgatgaca ttccaccatg gtgattttgtt cttgccccac cttactgag tgattaacct 180
tgtgaatttg cttctcctgg ctgagaagct cccccactga gcaccttggt acccccgccc 240
ctgcccacca gagaacagac ccctttgact gtaattttcc attaccttcc caaatcctat 300
aaaacggccc caccctatc tcccttcgct gactctcttt tcggactcag cccgcctggc 360
cccaggtgaa ataaacagcc atgttgctca cat 393

```

<210> 9

<211> 388

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 9

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccca gggacctgca cgtatacatt 60
cagatggcct gaagcaactg aagatccaca aaggaagtga aaatagcctt aactgatgac 120
attccaccat tgtgattttgt ttctgccccca tcctaactga tcaatgtact ttgtaatctc 180
tcccaccctt aagaagggtc tttgtaatc tccccaccct tgagagtgtg ctttgtgaga 240
tccacccctt gccggcaaaa cattgctcct aacccaaccg cctaccccaa acctgtaaga 300
actaatgata atccaccacc ctttgctgac tcttttcaga atcagcccg ctcgacccag 360
gtgaaataaa cagccatggt gctcacat 388

```

<210> 10

<211> 314

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 10

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat caaatcccct gtgacctgca cgtgtacatt 60
cagatgacct gaagcaactg aagatccaca aaagaagtga aagtagcctt aactgatgac 120
attccaccat tgtgattttgt tcctgccccca cgctaactga taccatata tcttcccccg 180
cccttgagaa tgtactttgt acacctatcc caaacctata agaactaatg ataatacctac 240
caccctttgc tgactctctt tttggactca gcccgctgac acccaggtga aataaacagc 300
catgttgctc acat 314

```

<210> 11

<211> 309

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 11

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccgt gacctgcata tacatccaga 60
tggcctgaag caactgaaga tccacaaagg aagtgaataat agccttaact gatgacattc 120
caccattgtg atttgttcct gcccacgct aactgatacc atatattctt ccccgccct 180
tgagaatgta ctttgtacac ctatcccaaa cctataagaa ctaatgataa tccaccaccc 240
tttgctgact ctcttttttg actcagcccg cctgcaccca ggtgaaataa acagccatgt 300
tgctcacat 309

```

<210> 12

<211> 314

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 12

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat caaatcccct gtgacctaca cgtgtacatt 60
cagatgacct gaagcaactg aagatccaca aaagaagtga aagtagcctt aactgatgac 120
attccaccat tgtgattttgt tcctgccccta cgctagctga taccatata tcttcccccg 180

```

GEAENDERTES BLATT

```

cccttgagaa tgtactttgt acacctatcc caaacctata agaactaatg ataatcctac 240
caccctttgc tgactctctt tttggactca gccgcctgc acccaggtga aataaacagc 300
catgttgctc acat                                     314

```

```

<210> 13
<211> 341
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

```

```

<400> 13
tgttgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccgcatcc acctttaaac acggggctcg caacttagct 120
cacaccaaac caatcaggta gtaaagaggg ctactataaa tgctaattag gcaaagacag 180
gaggtaaaga aatagccaat catctattgc ctgagagcac agcaggaggg acaatgatcg 240
ggatataaac ccaagtcttc gagccggcaa tggctacctt ctttgggtcc cctccctttg 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg c 341

```

```

<210> 14
<211> 341
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

```

```

<400> 14
tgttgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccga ctaagaattc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccgcatcc atctttaaac atggggcttg caacttaact 120
catactctgac caatcaggta gtaaagagag ctactataaa tgctaattag gctaaaacag 180
gaggcaaaga agtagccaat catctgttgc ctgacagcac agcaggaggg acaatgatcg 240
ggatataaac ccaggcattc gagccagcta cagctaccct ctttgggtcc cctccctttg 300
tatgggagct ctgtcttcac tctattaaat cttgcaactg c 341

```

```

<210> 15
<211> 322
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

```

```

<400> 15
tgttgagatg ggggactgag agacaggact acctggattt cctaggccga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccacatcc acctttaaac acagggcttg caacttagct 120
cacacttgac cagtcaggta gtaaagagag ctactataaa tgctaattag gctaaaacag 180
gaggtaaaga aatagacaat catctatcac ctgagagcac agtgggaggg acaatgatcg 240
gcatataaac ccaggcattc gagccagcaa cagcaacccc ctttggggagc tctgttttca 300
ctctattaaa tcttgcaact gc 322

```

```

<210> 16
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

```

```

<400> 16
tgttgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccaa ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gactacaccc acctttaaac atggggcttg caacttagct 120
cacacccaac caatcaggta gtaaagagag cttgtctaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggaggg acaatgatca 240
ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctccattt 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

```

<210> 17
<211> 343

```


<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 17

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattc cctaggccga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccacatcc acctttaaac acggggcttg caacttagct 120
catacccaac aaatcaggta gtaaagagag ctactataaa tactgattag gcgaaaacag 180
gaggtaagga aacagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccattt 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 18

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 18

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agttggattt cctaggcttg ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaatt gaccacgtcc acctttaaac acggggcttg caatttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaagggag ctactataaa tgctaattag ggaaaaacag 180
gaggtaaaga agtagccaat catctatcgc ctgagagcac aacaggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc aagccagcgg tggctaccct ctttgggtcc cctccccttg 300
tatgggagcc ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 19

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 19

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agttggattt cctaggccgg ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaatt gaccacgtcc acctttaaac acggggcttg caatttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaagggag ctactataaa tgctaattag ggaaaaacag 180
gaggtaaaga agtagccaat catctatcgc ctgagagcac aacaggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc aagccagcgg tggctaccct ctttgggtcc cctccccttg 300
tatggaagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 20

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 20

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccaa ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gactacacc acctttaaac actaggcttg caacttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaagagag cttgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtagaga aatagccaat catctatcgc ctgagagcac agcaggaggg acaatgatcc 240
ggatataaac ccaagcattc gagccagcaa tggctaccct ctttgtgtcc cctccccttg 300
tatgggagct ctattttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 21

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 21

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggctga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccgcatcc atctttaaac atggggcttg caacttaact 120
catatctgac caatcaggta gtaaagagag cttgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180

```

GEAENDERTES BLATT

gaggtaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
 ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccattt 300
 tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 22

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 22

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggctga ctaagaatcc 60
 ctaagcctag ctgggaaggt gactacaccc acctttaacc actaggcttg caacttagct 120
 cacacccgac caatcaggta gtaaagagag cttgctaaaa tgctaattag gcaaaaaacag 180
 gaggtaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
 ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccattt 300
 tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 23

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 23

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agttggattt cctaggctgg ctaagaatcc 60
 ctaagcctag ctgggaaatt gaccacgtcc acctttaaac acggggcttg caatttagct 120
 cacacccgac caatcaggta gtaaagggag ctcactaaaa tgctaattag ggaaaaacag 180
 gaggtaaaga agtagccaat catctatcgc ctgagagcac aacaggaggg acaatgatca 240
 ggatataaac ccaggcattc aagccagcgg tggctaccct ctttgggtcc cctccccttg 300
 tatggaagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 24

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 24

tggtgagatg ggggactgag agacaggact acctggattt cctaggccaa ctaagaatct 60
 ctaagcctag ctgggaaggt gaccacatcc acctttaaac acagggttg caacttagct 120
 cacacccgac ccacaggta agaaagagag cccgctaaaa tgctaattag gcaaaaaacag 180
 gaggtaaaga aatagtcaat catctattgc ctgagagcac agcgggaggg acaatgatca 240
 ggatataaac ccaggcattc gagccggcaa cgactaccct ctttgggtcc cctccccttg 300
 tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 25

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 25

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccaa ctaagaatcc 60
 ctaagcctag ctgggaaggt gactacaccc acctttaacc actaggcttg caacttagct 120
 cacacccgac caatcaggta gtaaagagag cttgctaaaa tgctaattag gcaaaaaacag 180
 gaggtaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
 ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccattt 300
 tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 26

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 26

```

tggtgagatg ggggactgag aaacaggact agcaggattt cctaggccga ttaagaatcc 60
ctaagcctag atgggaagtt gaccacatcc acctttaaac acggggcttg caactcagct 120
cacacccgac ccatcaggta agaaagagag cccgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaga aatagccaat catctattgc ctgagagcac agcgggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc gagccggcaa cgactaccct ctttgggtcc cctccctttg 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 27

<211> 619

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 27

```

gcgaccggtg gatccccgggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacaggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttcct cttatactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gacggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat ggggagaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgcg 300
gccttccgca gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgcaccgcc cttaatccat 420
tcaaccctga gttgacacag cacacgtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttccccaca 600
tttccccctt ttcttttcg 619

```

<210> 28

<211> 620

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 28

```

gcgaccggtg gatccccgggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacaggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttcct cttatactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gacggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat ggggagaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgcg 300
gccttccgca gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgcaccgcc cttaatccat 420
tcaaccctga gttgacacag cacacgtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttccccaca 600
tttccccctt ttcttttcga 620

```

<210> 29

<211> 624

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 29

```

gcgaccggtg gatccccgggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacaggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttcct cttatactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gatggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat gggaagaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgcg 300
gccttccgca gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgcactgcc cttaatccat 420

```

```
tcaaccctga gttgacacag cgcacgtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttccccaca 600
tttccccctt ttcttttcga caaa 624
```

<210> 30

<211> 646

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 30

```
gcgaccggtg gatcccgggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacaggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttctt cttataactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gacggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat ggggagaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgog 300
gccttccgca gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ctttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgcaccgcc cttaatccat 420
tcaaccctga gttgacacag cacacgtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttccccaca 600
tttccccctt ttcttttcga caaaaccgcc atctcgagat ctgagt 646
```

<210> 31

<211> 672

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 31

```
gtcccacctc cagccctaag gcgggtttttt cctatctcag tagatggagc atacaatcgg 60
gttttatacc gagacattcc attgcccagg gacaggcagg agacagatgc ctctctcttg 120
tctcaactgc aagaggcatt ccttctctct atactaatcc tcctcagcac agacccttta 180
cgggtgtcgg gctgggggac ggtcaggtct tcccttccc acgaggccat atttcagact 240
atcacatggg gagaaacctt ggacaatacc tggctttcct aggcagaggt ccctgcgggc 300
ttccgcagtt tttgtgtcct gggtacttga gattagggag tgggtgatgac tcttaaggag 360
catgctgcct tcaagcatct gtttaacaag gcacatcctg caccgccctt aatccattca 420
accctgagtt gacacagcac acgtttcaga gagcacgggg ttgggggtaa ggtcatagat 480
taacagaatc tcaaggcaga agaattttttc ttaacacata acaaaatgga gtctcccatg 540
tctacttctt tctacacaga cacagtaaca atctgatccc tcttgctttt cccacattt 600
cccccttttc ttatccatca cactggcggc cgctcgagca tgcacttaga gggcccaatt 660
cgccctatag tg 672
```

<210> 32

<211> 593

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 32

```
agtagatgga gcatacaatc ggggttttata ccgagacatt ccattgcccga gggacaggca 60
ggagacagat gccttcctct tgtctcaact gcaagaggca ttccttcctc ttttactaat 120
cctcctcagc acagaccett tacagggtgtc gggctggggg acggtcaggc ctttcccttc 180
ccacgaggcc atatttcaga ctatcacatg gggagaaaacc ttggacaata cctggctttc 240
ctaggcagag gtccctgogc ccttctgctg tttttgtgtc cctgggtact tgagattagg 300
gagtgggtgat gactcttaag gagcatgctg ctttcaagca tctgtttaac aaagcacatc 360
ctgcaccgcc cttaatccat tcaaccctga gttgacacag cacatgtttc agagagcacg 420
gggttggggg taaggtcata gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttagcac 480
ataacaaaat ggagtctcct atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatttgat 540
ctctcttgct tttccccaca tttccccctt ttcttttcga caaaaccgcc atc 593
```

<210> 33
 <211> 943
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 33
 tgtgggcgaa ggattaccca ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
 ataatataga aaatagctag aataagaata gttataataa aaattagata tacacatgat 120
 catggacatt accaatcatt actacaaaca ttgttaataa ttagctttta atattactct 180
 ttgttttatt actaatataa ccaaggaata accggtagca tacggtcagg tgctgaagg 240
 acattgtgag aagtgcacta gaaggcaaga ggtgagcctt ctgtcacgcc tgcataagga 300
 cagcttgagg gctccttggg caagctgtaa caccagtgc tgggaaggca ccgttactta 360
 gcagaccatg aaaggagagc tccattcctt ggaggagtca gggaaacact atgctccacc 420
 agcttcttgt gtatccagcc ctgcccacag tcatccagag gcataaacc ctcctgtgg 480
 tgctgtgctt caatggccat gcttcttgtc cactttcatg ttcctcctgt actcctgggt 540
 cctctttgaa gttcgtagaa gataatggta gaagaaatag tgaaagtctt tgatctttct 600
 tataagtgc taaagaaaa cactgatgta tgcctgcctt ccctctctgc ttcagctacc 660
 taaaaggaaa ggccccctt cccatgatca catgacttgc ctgaccttat caatcacttg 720
 gaggactcac cctccttacc ctgtccctt gtcttgtatg caataaatat cagcacgccc 780
 agccattcgg ggccactact ggtctccgca acttgggtgg agtggtaccc tgggcccagc 840
 tgttttctct ttatctctt tgtcttgtgt ctttatttct tacaatctct catctctgca 900
 catggggaga acaccggcaa agcccgtagg gctggacctt aca 943

<210> 34
 <211> 389
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 34
 aaaccctcc ctgtggtgct gtgcttcaat ggccatgctt cttgtccact ttcagtgtcc 60
 tcctgtactc ctggttcctc tttgaagttc gtagaagata atggtagaag aaatagtga 120
 agtctttgat ctttcttata agtgcataga agaaaacact gatgtatgcc tgccttccct 180
 ctctgcttca gctacctaaa aggaaaggcc ccctttccca tgatcacatg acttgccctga 240
 ccttatcaat cacttgaggg actcaccctc cttaccctgt ccctttgtct tgtatgcaat 300
 aaatatcagc acgcccagcc attcggggcc actactgggc tccgcaactt ggtggtagtg 360
 gtaccctggg cccagctggt ttctcttta 389

<210> 35
 <211> 858
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 35
 tgtgggcgga agagtaccta ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
 ataataaaga aaatagaata agaatagtca taatacaaat tagatacagc gatgatcatg 120
 aacaattatc catcattatt ataaacatta ttaatcatta gcttttaata ttactctggt 180
 gcattaataa tataacctag gaataaccgg caggtatagg gtcagggtgct gaaggacat 240
 tgtgagaagt gaatagaagg caagagggga gccttctgtc atgcccgcac aaggggcgct 300
 tgagggcccc ttggtcaagc ggtaacgcca gtgtctggga aggcaaccgt tactgagcag 360
 accgggaaag ggagtctcct ttccttggag gagtcaggga acgctctgct ccaccagctt 420
 cttgtgggag gctggatggt acccaggcct gcctgcagtc atccggaggc ctgaaccctt 480
 ccctgtggtg cttcaatggt cacgttcctt gtccactttc atgctccttc cgtactcctg 540
 gttcctcttt gaagttcgta gtagatagcg gtagaagaaa tagtgaaagt cttaaagtct 600
 ttgatcttat aagttcatag aagaaaacgc tgatgcctgc cgccttctct ctctgcttca 660
 gctacctaag aggggaaggc ccgctgtcct gtagtcagg gacttgcttc accttgctca 720
 tcaacttaga gactgacct ccttatcctg ccccttggc ttgtatgcaa taaatatcag 780
 cgagcccagc cgttcagggc cactaccggt ctccgtgtct ttgtggtagt ggtccccggg 840
 cccagctggt ttctcttt 858

<210> 36

<211> 386
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 36
 gaacccctcc ctgtggtgct tcaatgggtca cgttccttgt ccactttcat gtccttccg 60
 tactcctgggt tcctctttga agttcgtagt agatagcggg agaagaaata gtgaaagtct 120
 taaagtcttt gatcttataa gttcatagaa gaaaacgctg atgcctgccg cttctctctt 180
 ctgcttcagc tacctaagag ggaaggggccc gctgtcctgt gatcagggtga cttgcttcac 240
 cttgtcaatc acttagaaga ctgaccctcc ttatcctgcc cccttgtctt gtatgcaata 300
 aatatcagcg agcccagccg ttcaggggcca ctaccgggtct ccgtgtcttt gtggtagtgg 360
 tccccggggc cagctgtttt ctcttt 386

<210> 37
 <211> 844
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 37
 tgtgggtgga ggattaccca ggtgccaaagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
 ataataaaaa aaatagaata agaatagtca taatacaaat tagatataga gatgatcatg 120
 gacaattagc aatcactatt aatcttttagc ttttaatat actctttgtt gcattactaa 180
 tataacctag gaataaccgg tgggtatagg gtcagggtgct gaagggacat tgtgtgaagt 240
 gacctggaag gcaagagggt agccctctgt cagcccccaca taaggggccgc ttgagggtc 300
 cttggtcaag tggtaacgcc agtgtctggg aatgcacccg ttaattagca gaccgcgaaa 360
 gggagtctcc tttccttggg agagttgggg aacactctgc tccaccagct tcttgtggaa 420
 ggctggatat tatccaggcc tgcgcgcagt catccggagg cttaaaccct tccctgtggt 480
 gctgtgtctc aatgggtccca ctcttgttcc actttcatgc tctctccgta ctctgtgtc 540
 ctctttgaag agcgagtag atagcggtag aagaaatagt gaaagtctta aagtcttca 600
 tctttcttac aagtgcagag aagaaaacgc tgacatatgc tgccttccct ctctgtctc 660
 gctacctaata aggggaagggc cgcctatcct gtaatcacat gacttgcttc accttgtaaa 720
 tcacttagaa gattcactct ccttaccctg ccccttgtc ttgtatgcaa taaatatcag 780
 tgacccagc cgttcagggc cactactggt ctccgcgtct tgatggtagt ggtcaccccg 840
 gcc 844

<210> 38
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 38
 aaacccttcc ctgtggtgct gtgcttcaat ggtccactc cttgtccact ttcagtctcc 60
 tcccgtaact ctggttcctc tttgaagagc gcagtagata gcggtagaag aaatagtga 120
 agtcttaaa tcttcgatct ttcttacaag tgcagagaag aaaacgctga catatgctgc 180
 cttccctctc tgcttcggct acctaaaagg gaaggggccg ctatcctgta atcacatgac 240
 ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcaactctct taccctgccc ccttgtcttg 300
 tatgcaataa atatcagtga cccagccgt tcaggggccac tactggtctc cgcgtcttga 360
 tggtagtggt caccggggc c 381

<210> 39
 <211> 859
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 39
 tgtgggtgga ggattaccca ggtgccaaagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
 ataataaaaa aaatagaata agaatagtca taatacaaat tagatataga gatgatcatg 120
 gacaattagc aatcactatt aatcttttagc ttttaatat actctttgtt gcattactaa 180
 tataacctag gaataaccgg tgggtatagg gtcagggtgct gaagggacat tgtgagaagt 240
 gacctggaag gcaagagggt agccctctgt cagcccccaca taaggggccgc ttgagggtc 300

```

cttggtcaag tggtaacgcc agtgtctggg aatgcacccg ttaattagca gaccgcgaaa 360
gggagtctcc tttccttgga agagttgggg aacactctgc tccaccagct tcttggtgaa 420
ggctggatat tatccaggcc tgcgcgcagt catccggagg cttaaaccct tccctgtggt 480
gctgtgcttc aatggtccca ctcttctgct actttcatgc tcctcccgta ctctgtgttc 540
ctctttgaag agcgcagtag atagcggtag aagaaatagt gaaagtctta aagtcttcga 600
tctttcttac aagtgcagag aagaaaacgc tgacatatgc tgccttcctt ctctgtctcg 660
gctacctaaa aggggaagggc cgcctatcct gtaatcacat gacttgcttc acctgtcaa 720
tcacttagaa gattcacctt ccttaccctg ccccttgte ttgtatgcaa taaatatcag 780
tgacccagc cgttcagggc cactactggg ctccgcgtct tgatggtagt ggtcaccccg 840
gccagggtgt tttttcttt
859

```

<210> 40

<211> 396

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 40

```

aaacccttcc ctgtggtgct gtgcttcaat ggtccactc cttgtccact ttcattgctcc 60
tcccgtagct ctggttcttc tttgaagagc gcagtagata gcggtagaag aaatagtga 120
agtcttaaaag tcttcgatct tctttacaag tgcagagaag aaaacgctga catatgctgc 180
cttccctctc tgcttcggct acctaaaagg gaagggccgc ctatcctgta atcacatgac 240
ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcaccctcct taccctgccc ccttgctttg 300
tatgcaataa atatcagtga cccagccgt tcagggccac tactggtctc cgcgtcttga 360
tggtagtgtt caccgccggc caggtgtttt ttcttt
396

```

<210> 41

<211> 966

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 41

```

tgtgggtgga ggattacca ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataataaaga aaatggttag aataagaata gtcataatac aaattagata tagagatgat 120
catggacaat tatcaatcat tattataaac attattaatc attagctttt aatattactc 180
tttgttgcat tactaatata acctaggaat aaccggtggg tatagggtca ggtgctgaaa 240
ggacattggg agaagtgacc tagaaggcaa gaggtgagtc ttctgtcacg cccgcataag 300
ggttgcttga gggctccttg gtcaagtggg aacgcgggtg tctgggaagg cacctgttac 360
ttagccgacc acgaaaggga gtctccttct cttggaggag tcagggcgca ctctgtctca 420
ccagcttctt gtggaaggct ggatattatc caggcctgcc cgcagtcacg cggaggccta 480
aaccctctcc tgtggtgctg tgcttcaatg ggcacactcc tcgtccactt tcatgttctt 540
ccatactcc tggtttctct ttgaagttcg tagtagatag tggtagaagg aataggga 600
atcttaaagt gtttgatctt tcttataagt gcatagaaga aaacgctgac atatgctgcc 660
ttctctgtct gcttcageta cctaagaggg aagggccccc tgtccagtga tcacgtgact 720
tgcttcacct tgtcaatcac ttagaagatt caccctcctt accctgcccc cttgtcttgt 780
atgcaataaa tatcagtga cccagccttt cggggccact taccggtctc cacgtcttgg 840
tggtagtgtt ccccgggcc cagctgtttt ctctttatct ctttgtcttg tgtcttattt 900
attacaatct ctogtctccg cacacaggga gaacaccgc taagctccgt agggctggac 960
cctaca
966

```

<210> 42

<211> 398

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 42

```

aaacccttcc ctgtggtgct gtgcttcaat gggcacactc ctggtccact ttcattgttc 60
tccatactc ctggtttctc tttgaagttc gtagtagata gtggtagaag gaataggga 120
aatcttaaag tgtttgatct tcttataag tgcatagaag aaaacgctga catatgctgc 180
cttctctgtc tgcttcagct acctaaaggg gaaggccccc ctgtccagtg atcacgtgac 240
ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcaccctcct taccctgccc cttgtcttg 300

```

GEAENDERTES BLATT

tatgcaataa atatcagtgc acccagcctt tcggggccac ttaccggtct ccacgtcttg 360
gtggtagtgg tccccggggc ccagctgttt tctcttta 398

<210> 43

<211> 938

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 43

tgtgggtgga ggattaccca ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataataaaga aaatgggttag aataagaata gtcataatac aaattagata tagagatgat 120
catggacaat tatcaatcat tattataaac attattaatc attagctttt aatattactc 180
tttgttgcac tactaatata acctaggaat aaccggtggg tatagggtca ggtgctgaag 240
ggacattggg agaagtgacc tagaaggcaa gaggtgagtc ttctgtcacg cccgcataag 300
ggttgcttga gggctccttg gtcaagtggg aacgccgggtg tctgggaagg cacctgttac 360
ttagccgacc acgaaaggga gtctcctttc cttggaggag tcagggcaca ctctgctcca 420
ccagcttctt gtggaaggct ggatattatc caggcctgcc cgcagtcac cggaggccta 480
aaccctctcc tgtggtgctg tgcttcaatg ggcacactcc tcgtccactt tcatgttcct 540
cccatactcc tggttcctct ttgaagttcg tagtagatag tggtagaagg aatagggaag 600
atcttaaagt gtttgatctt tcttataagt gcatagaaga aaacgctgac atatgtctgc 660
ttctctgtct gcttcagcta cctaagaggg aagggccccc tgtccagtga tcacgtgact 720
tgcttcacct tgtcaatcac ttagaagatt caccctcctt accctgcccc cttgtcttgt 780
atgcaataaa tatcagtgc cccagccttt cggkkcactt accggtctcc acgtcttggt 840
ggtagtggtc ccccgcccca gctgttttct ctttatctct ttgtcttggt tcttatttat 900
tacaatctct cgtctccgca cacagggaga acaccgcg 938

<210> 44

<211> 396

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 44

aaaccctccc ctgtggtgct gtgcttcaat gggcacactc ctggtccact ttcattgttc 60
tcccatactc ctggttcctc tttgaagttc gtagtagata gtggtagaag gaatagggaag 120
aatcttaaaag tgtttgatct ttcttataag tgcataagaag aaaacgctga catatgtctg 180
cttctctgtc tgcttcagct acctaaaggg gaaggggccc ctgtccagtg atcacgtgac 240
ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcaccctcct taccctgccc ccttgtcttg 300
tatgcaataa atatcagtgc acccagcctt tcggkkcact taccggtctc cacgtcttgg 360
tggtagtggg ccccgcccca agctgttttc tcttta 396

<210> 45

<211> 963

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 45

tgtgggcgaa agattaccta ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataataaaga aaatagttaa aataagaata gttataatac aaattagata tagagatgat 120
catggacaat tatcaatcat tattataaac attaatcatt agcttttaatt attactcttt 180
gttgctttac taatataacc taggaataac cgggtgggtat agggtcagggt gttgacggga 240
tattgtgaga agtgacctag aaggcaagag gtgagccttc tgtcacgccc acataaggga 300
cgcttgaggg ctctttgggtc aagtggtaac gccagtgtct gtgaaggcac ctgttactta 360
gcagaccgag aaaggagtc tctttccttg ggaggagtca gggaacactc tgctccacca 420
gcttcttggt gaaggctgga tattatctag gcctgcccg agtcatctgg aggcctaaac 480
ccctccctgt ggtgctgtgc ttcagtgggt actctccttg tccactttca tgttccctcc 540
gtactcctgg ttctcttttg aagttcgtag tagatagcag tagaagaaat agtgaaagtc 600
ttaaagtatt tgatctttct tataagtgc tagaagaaaa cgctgacata tgctgccttc 660
tctatctctg cgggtggtac ctaaaaggga agggccccct gtcccatgat catgtgactt 720
gcttcacctt atcacttaga agattcatcc tctttaccct gcgccccctc gtcttgtagt 780
caataaatat cagcacgccc agtcgtttga ggccactgcc ggtctccgag tcttggtggg 840

GEAENDERTES BLATT


```

agtgggtcccc cgggcccagc tattgtctct ttatctcttt gtcttgtgtc tttattttatt 900
acaatctctt gtctctgcac acagggagaa cacctgctaa gccccgtagg actggaccct 960
aca                                                    963

```

```

<210> 46
<211> 397
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

```

```

<400> 46
aaacccctcc ctgtggtgct gtgcttcagt ggtaactctc cttgtccact ttcattgttc 60
tcccgtactc ctggttcctc tttgaagttc gtagtagata gcagtagaag aaatagttaa 120
agtcttaaag tttttgatct ttcttataag tgcatagaag aaaacgctga catatgctgc 180
cttctctatc tctgcggtgg ctacctaaaa gggaagggcc cctgtccca tgatcatgtg 240
acttgcttca ccttatcact tagaagattc atcctcctta cctgtcgccc cctcgtcttg 300
tatgcaataa atatcagcac gccagtcgt ttgaggccac tgccggtctc cgcgtcttgg 360
tggtagtggg cccccgggccc cagctattgt ctcttta
                                                    397

```

```

<210> 47
<211> 489
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

```

```

<400> 47
tggtcaattc tttgccttct actttttaaac ttaacttcct cataaagcaa cctttttcaa 60
tcacctgctc cactctgact cattctgatc acctgctcca ccctgactca ttccgatcac 120
ctgatccact gtgactcatt ccgattaccc gctccaccct gactcattct gattctgatt 180
tcctgctctg ccataacccat ttttcccgcc aaaccactca ccctgtcact ctcttttaaat 240
tagccaattg gaattagttt agcctgtgcy gtctaaccct agccaatagg ggactgacac 300
agcagcaggg gccacatgtg tcaggaataa gacccccctc ccctccctgt ccagatgtgt 360
gtcaccatt gctccatctg tgagggcaca cccttctata gaagtaaatt gccttgctga 420
gaagaaaaaa aagaacattt tatattcaag tcctatttct tttgctgcac cgaaacttta 480
tttataaca
                                                    489

```

C L A I M S

1. Retroviral expression vector containing at least the following elements in functional assembly:
 - a) DNA sequences for packaging of the vector RNA and for cell-specific expression of proteins or peptides encoded by heterologous DNA nucleotide sequences;
 - b) one or more DNA nucleotide sequences encoding a protein or peptidewherein said DNA sequences for the cell-specific expression contain a cell-specifically controllable promoter region from a human endogenous retroviral DNA nucleotide sequence (HERV).
2. Expression vector according to claim 1 wherein said DNA sequences for cell-specific expression are derived from the LTR region and optionally from the non-translated region between the 5' LTR and the gag region of HERVs.
3. Vector according to claim 1 or claim 2 wherein the whole LTR region, the U3 region, or the R and U3 regions are derived from a human endogenous retroviral nucleotide sequence.
4. Vector according to one or more of the preceding claims wherein said nucleotide sequences encoding one or more proteins or peptides are selected from one or more elements of the group consisting of marker genes, therapeutic genes, antiviral genes, anti-tumor genes, and cytokin genes.
5. Vector according to one or more of the preceding claims wherein said cell-specifically controllable promoter

region is derived from the LTR region of a cell-specifically expressed endogenous human retroviral nucleotide sequence.

6. Vector according to one or more of the preceding claims wherein said human endogenous retroviral cell-specifically controllable promoter sequences are selected from one or more promoter sequences of HERV families of the group consisting of HERV-K, HERV-H, HERV-E, HERV-L, HERV-T, HERV-R, HERV-I, HERV-P, ERV9, HERV-W.
7. Vector according to one or more of the preceding claims wherein said promoter region besides the TATA box additionally comprises recognition and binding sites for regulatory proteins.
8. Vector according to claim 7 wherein said recognition and binding sites for regulatory proteins comprise the GC box, the CAAT box, enhancer sequences and repressor sequences as well as hormone responsive sequence motifs and wherein, optionally, additional recognition and binding sites for regulatory proteins from the LTR region of exogenous retroviruses and/or from cellular genes are comprised.
9. Vector according to one or more of the preceding claims wherein said vector is a promoter conversion vector comprising a 5' LTR portion having the structure U3-R-U5, one or more sequences selected from coding and non-coding sequences, and a 3' LTR portion comprising a U3 region which is partially or completely deleted wherein the deleted U3 portion is replaced by a cell-

specifically controllable promoter region from a HERV LTR sequence, followed by the R-U5 region.

10. The mRNA or RNA of a retroviral expression vector according to one or more of the preceding claims.
11. Prokaryotic cell or eukaryotic cell containing a retroviral expression vector according to one or more of the preceding claims.
12. Eukaryotic cell containing a retroviral expression vector according to one or more of the preceding claims in an integrated form.
13. Use of a cell-specifically controllable promoter region from a human endogenous retroviral DNA nucleotide sequence for the regulation of the expression of foreign genes in retroviral expression vectors, preferably in ProCon vectors.
14. Use of an expression vector according to one or more of the preceding claims for the expression of foreign genes in gene therapy.
15. Virion containing a retroviral expression vector RNA derived from an expression vector DNA according to one or more of the preceding claims.
16. Method for the preparation of a virion according to claim 15 for the introduction of one or more nucleotide sequences encoding a protein or peptide wherein said retroviral expression vector according to one or more of the preceding claims is introduced into a suitable

packaging cell line under such conditions that the virion is formed and released by the packaging cell line.

17. Method for the introduction of nucleotide sequences encoding one or more proteins or peptides into an eukaryotic cell wherein said cell is infected by a virion according to claim 15 under such conditions that the nucleotide sequences encoding the protein or peptide is inserted into the chromosomal DNA of the eukaryotic cell.
18. Method according to claim 17, wherein the eukaryotic cell is a mammalian cell.
19. Process according to claim 18, wherein the mammalian cell is a human cell.
20. Retroviral vector system comprising a retroviral expression vector according to one or more of the preceding claims and a packaging cell line comprising at least one retroviral or recombinant retroviral construct encoding for the packaging proteins of the retroviral expression vector.
21. Retroviral vector system according to claim 20, wherein the packaging cell line comprises retroviral or recombinant retroviral constructs encoding for such retroviral proteins which are not encoded by the retroviral expression vector.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
IM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P12088 Dr.B	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 02064	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/03/2000
	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/03/1999
Anmelder GSF-FORSCHUNGSZENTRUM FÜR UMWELT UND GESUNDHEIT...	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl sich Anspruch 13 und die Ansprüche 16 - 18, soweit sie sich auf eine in vivo Anwendung beziehen, auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/867 C12N5/10 C12N7/01 A61K48/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SCHOEN U. ET AL: "Tissue specific expression and promoter activity of different HERV - LTRs." JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, Bd. 75, Nr. 7, 1997, Seite B228 XP000946480 Zusammenfassung ---	1-20
Y	WO 96 28563 A (BAVARIAN NORDIC ;GSF FORSCHUNGSZENTRUM UMWELT (DE); GUENZBURG WALT) 19. September 1996 (1996-09-19) das ganze Dokument --- -/--	1-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mandl, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SJOTTEM E ET AL: "The promoter activity of long terminal repeats of the HERV -H family of human retrovirus-like elements is critically dependent on Sp1 family proteins interacting with a GC/GT box located immediately 3' to the TATA box." JOURNAL OF VIROLOGY, Bd. 70, Nr. 1, Januar 1996 (1996-01), Seiten 188-198, XP002148194 das ganze Dokument</p> <p>----</p>	1-20
A	<p>ANDERSSSEN S. ET AL.: "Comparative analyses of LTRs of the ERV-H family of primate-specific retrovirus-like elements isolated from marmoset, African green monkey, and man." VIROLOGY, Bd. 234, Nr. 1, 1997, Seiten 14-30, XP002132290 ISSN: 0042-6822 das ganze Dokument</p> <p>----</p>	1-20
E	<p>WO 00 23606 A (MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA INS) 27. April 2000 (2000-04-27) das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-6, 10-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02064

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9628563 A	19-09-1996	AU 5103996 A EP 0817858 A JP 11503305 T	02-10-1996 14-01-1998 26-03-1999
WO 0023606 A	27-04-2000	AU 1128400 A	08-05-2000

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

PCT

ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C12N 15/867, 5/10, 7/01, A61K 48/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/53789 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. September 2000 (14.09.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02064 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. März 2000 (09.03.00) (30) Prioritätsdaten: 199 10 650.9 10. März 1999 (10.03.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GSF-FORSCHUNGSZENTRUM FÜR UMWELT UND GESUNDHEIT GMBH [DE/DE]; Ingolstädter Landstrasse 1, D-85764 Neuherberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEIB-MÖSCH, Christine [DE/DE]; Nadistrasse 23, D-80809 München (DE). SCHÖN, Ulrike [DE/DE]; Dachauer Strasse 73, D-80335 München (DE). BAUST, Corinna [DE/DE]; Schlossweg 30a, D-69190 Waldorf (DE). (74) Anwalt: BEHNISCH, Werner; Reinhard-Skühra-Weise & Partner GbR, Friedrichstrasse 31, Postfach 44 01 51, D-80750 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: RETROVIRAL EXPRESSION VECTORS ON THE BASIS OF HERV- LONG TERMINAL REPEAT SEQUENCES (54) Bezeichnung: RETROVIRALE EXPRESSIONSVEKTOREN AUF DER BASIS VON HERV-LTR-SEQUENZEN (57) Abstract <p>The invention relates to retroviral expression vectors with cell-specifically modulatable promoters. The vectors can be used, for example, for the cell-specific expression of therapeutically valuable genes in gene therapy. The invention specifically relates to retroviral expression vectors containing at least the following elements, in a functional configuration: a) DNA sequences for the packaging of the vector RNA and for the cell-specific expression of proteins or peptides which are coded by heterologous DNA nucleotide sequences; b) one or more DNA nucleotide sequences coding for a protein or a peptide and characterized in that for cell-specific expression said DNA sequences contain a cell-specifically modulatable promoter region of a human endogenous retroviral DNA nucleotide sequence (HERV).</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft retrovirale Expressionsvektoren mit zellspezifisch regulierbaren Promotoren. Die Vektoren sind beispielsweise zur zellspezifischen Expression therapeutisch wertvoller Gene im Rahmen einer Gentherapie einsetzbar. Die Erfindung beschreibt retrovirale Expressionsvektoren, enthaltend zumindest die nachfolgenden Elemente in funktioneller Anordnung: a) DNA-Sequenzen zur Verpackung der Vektor-RNA und zur zellspezifischen Expression von Proteinen oder Peptiden, die von heterologen DNA-Nukleotidsequenzen kodiert werden; b) eine oder mehrere für ein Protein oder Peptid kodierende DNA-Nukleotidsequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß die DNA-Sequenzen zur zellspezifischen Expression eine zellspezifisch regulierbare Promotorregion aus einer humanen endogenen retroviralen DNA-Nukleotidsequenz (HERV) enthalten.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Retrovirale Expressionsvektoren auf der Basis von HERV-LTR-Sequenzen

Die vorliegende Erfindung betrifft retrovirale Expressionsvektoren mit zellspezifisch regulierbaren Promotoren. Die Vektoren sind beispielsweise zur zellspezifischen Expression therapeutisch wertvoller Gene im Rahmen einer Gentherapie einsetzbar.

Retroviren sind RNA-Viren, bei denen die viralen Gene von einem einzelsträngigen RNA-Molekül kodiert werden. Nach Eindringen der Viren in die Zelle wird die virale RNA in ein doppelsträngiges DNA Molekül durch die reverse Transkription umgewandelt. Die DNA dringt in den Kern ein und integriert in das zelluläre Chromosom. Die integrierte virale DNA-Form, das sogenannte Provirus, bildet die Matrize zur Expression der viralen Gene.

Die Integration des viralen Genoms in das zelluläre Chromosom ist ein obligatorischer Teil der viralen Replikation und wird durch viral kodierte Enzyme vermittelt. Es scheint, daß, mit wenigen Ausnahmen, das Vorliegen des retroviralen Genoms in der Zelle, die Expression seiner Gene und die Bildung von Viruspartikeln die Lebensfähigkeit der infizierten Zelle nicht oder kaum beeinträchtigt.

Retroviraler Gentransfer wird dazu benutzt, funktionelle Gene, insbesondere therapeutisch wertvolle Gene, in die Zellen einzuführen, ohne die Proliferationsfähigkeit der Wirtszelle zu beeinflussen. Aufgrund ihres Replikationsmodus eignen sich Retroviren für eine derartigen Gentransfer. In der einfachsten Ausgestaltungsform wird zumindest ein Teil der viralen Gene durch ein Gen von Interesse ersetzt und, unter Zuhilfenahme des effizienten viralen Infektionsprozesses, wird dieses Gen von Interesse in die Zielzelle transferiert.

Retrovirale Vektoren eignen sich deshalb zur Gentherapie, weil die Infektion durch Retroviren hocheffizient verläuft und die retroviralen Vektoren so modifizierbar sind, daß sie heterologe DNA aufnehmen und stabil in das Wirtszellgenom integrieren können. Eine Vielzahl von retroviralen Vektoren wurde in den letzten Jahren entwickelt, und nur beispielsweise wird hier auf die Übersichtsartikel von Günzburg et al. (1996) und Robbins et al. (1998) hingewiesen.

Eine mögliche bevorzugte Ausgestaltungsform für retrovirale Vektoren sind sogenannte Pro-Con-Vektoren, die zum ersten Mal in der WO 96/07748 beschrieben wurden. Zur Offenbarung wird vollständig auf diese Druckschrift Bezug genommen.

ProCon-Vektoren tragen heterologe Promotor- und wahlweise weitere Regulationselemente in der 3'LTR, die, nach Infektion, dupliziert und an die 5'LTR in der Zielzelle transloziert werden und die befähigt sind, die Expression von Markergenen oder therapeutischen Genen zu regulieren. Diese heterologen Gene sind nicht direkt mit dem Promotor verbunden, sondern werden in das Innere des Vektors inseriert.

ProCon-Vektoren umfassen einen 5'LTR-Abschnitt der Struktur U3, R, U5 sowie zumindest eine kodierende und/oder nicht-kodierende Sequenz sowie einen 3'LTR-Bereich, der einen vollständig oder teilweise deletierten U3-Abschnitt umfaßt, wobei der deletierte U3-Abschnitt durch eine Polylinker-Sequenz ersetzt wurde, worauf sich der R- und U5-Abschnitt anschließt.

Die Vermehrung dieser Vektoren erfolgt mit Hilfe einer Helferzelllinie, die große Mengen der viralen Proteine produziert, die vom Expressionsvektor selbst nicht mehr synthetisiert werden. Die Helferzelllinie ist jedoch nicht mehr in der Lage, ein replikationskompetentes Virus zu produzieren. Diese Zelllinie wird auch als Verpackungszelllinie bezeichnet und umfaßt eine mit mindestens einem zweiten Plasmid transfizierte Zelllinie, das diejenigen Gene trägt, die eine Verpackung des modifizierten retroviralen Vektors ermöglichen. Wir verweisen hier z.B. auf die W092/10564, auf die hier vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Die für das modifizierte Retrovirus (Expressionsvektor) kodierende DNA wird in die Verpackungszelllinie transfiziert. Unter diesen Bedingungen wird das modifizierte retrovirale Genom einschließlich der inserierten therapeutischen Gene bzw. Markergene transkribiert und in die retroviralen Partikel verpackt (rekombinate virale Partikel). Dieses rekombinante Virus wird dann zur Infektion der Zielzellen eingesetzt; das Genom des modifizierten Retrovirus, d.h. des Expressionsvektors, wird in das Genom der Zielzellen integriert, und zwar zusammen mit den Markergenen bzw. den therapeutischen Genen. Eine mit den so erzeugten rekombinanten viralen Teilchen infizierte Zelle kann ein neues Vektorvirus nicht mehr produzieren, da in diesen Zellen keine weiteren viralen Proteine mehr vorliegen. Die in die Wirts -

zelle integrierte DNA des Expressionsvektors mit den therapeutisch wertvollen Genen bzw. den Markergenen liegt in der zellulären DNA integriert vor und kann nunmehr in der Zelle exprimiert werden.

Therapeutisch wertvolle Gene, die über derartige retrovirale Expressionsvektoren zur Expression gebracht werden, sollen bevorzugt in zell- und gewebespezifischer Form exprimiert werden. Hierzu werden zellspezifische Regulationssequenzen in der LTR-Sequenz des Expressionsvektors eingesetzt. Diese zellspezifischen Regulationssequenzen umfassen beispielsweise zellspezifisch regulierbare Promotorabschnitte, zellspezifische Enhancersequenzen sowie Transkriptionsfaktor-Bindungsstellen. Die Promotoren liegen im U3-Abschnitt der LTR.

Zur Zeit werden in retrovirale Vektoren zelluläre Promotorsequenzen oder Promotorsequenzen exogener Retroviren eingesetzt.

Zelluläre Promotoren sind häufig auf zusätzliche Signalstrukturen angewiesen, die in großer Distanz stromaufwärts oder stromabwärts des Promotors liegen können. Es hat sich deshalb immer wieder als schwierig erwiesen, starke, gewebespezifische zelluläre Promotorsequenzen zu isolieren und in retrovirale Vektoren zu klonieren. Promotoren exogener Retroviren haben den Vorteil, daß sie in der retroviralen LTR auf kleinem Raum alle benötigten regulativen Elemente enthalten und daher weitgehend unabhängig von den benachbarten DNA-Sequenzen des Integrationsortes transkribiert werden. Ein schwerwiegender Nachteil ist jedoch, daß sie zwar sehr stark, aber nicht gewebespezifisch sind und in der Regel in allen Zelltypen gleich stark exprimiert werden.

Es ist deshalb eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue retrovirale Expressionsvektoren bereitzustellen, die zwar die Vorteile der retroviralen Promotoren nutzen, alle für die Transkription erforderlichen Signalstrukturen auf engem Raum innerhalb der U3 und R-Region zu konzentrieren, die damit verbundenen Nachteile jedoch vermeiden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß in retrovirale Expressionsvektoren ein zellspezifisch regulierbarer Promotorabschnitt aus einer humanen endogenen retroviralen DNA-Nukleotidsequenz (HERV) eingesetzt wird. Diese Promotorsequenzen humaner endogener retroviraler Viren liegen bereits in der Wirtszelle vor, und es wurde erfindungs-

gemäß gefunden, daß sie sich in hervorragender Weise zur Regulation der zellspezifischen Expression von Markergenen und therapeutisch wertvollen Genen eignen.

Endogene Retroviren (ERV) sind im Genom aller Zellen eines Organismus zu finden. Sie werden vertikal über Keimbahnzellen übertragen und können durch Umwelteinflüsse reaktiviert werden. Das menschliche Genom besteht zu etwa 2% aus endogenen Retroviren und retroviralen Sequenzen, wobei solitäre HERV-LTRs mit 20000 - 40000 Kopien pro Genom vertreten sind (Tab. 1) (Leib-Mösch et al., 1993; Wilkinson et al., 1994, Patience et al., 1997).

Da HERV-Sequenzen bereits vor 30 - 40 Millionen Jahren in das Genom von Primaten integriert sind, kann davon ausgegangen werden, daß im Verlauf der Evolution die meisten pathogenen Sequenzen durch Mutationen und Rearrangements aus dem Provirus eliminiert bzw. so verändert wurden, daß sie für den Organismus nicht mehr von Nachteil sind. Retrovirale Vektoren, die aus derartigen Sequenzen konstruiert werden, haben gegenüber Vektoren aus animalen Viren den Vorteil, daß keine neuen viralen Sequenzen in das Genom eingebracht werden müssen. Auch durch Rekombination mit bereits im Genom vorhandenen HERV-Sequenzen können keine neuartigen Retroviren entstehen, wie das z.B. der Fall wäre, wenn Retroviren anderer Spezies als Vektoren eingesetzt werden. Aus diesem Grund kann die Verwendung dieser Sequenzen zur Konstruktion retroviraler Vektoren das Sicherheitsrisiko minimieren. Desweiteren könnten im Genom enthaltene homologe Regionen für eine gewebespezifische Integration der retroviralen Vektoren in bestimmte Stellen eines Chromosoms genutzt werden.

HERV-Elemente haben während der Evolution eine Reihe zellulärer Funktionen übernommen. So werden Promotor- und Enhancer-Elemente von HERV-LTRs zur Steuerung der Transkription zellulärer Gene benutzt (Kato et al., Feuchter-Murthy et al., 1993; Di Christofano et al., 1995). Ein Beispiel für die Verwendung von LTR-Regulationselementen zur gewebespezifischen Expression eines zellulären Gens ist das Amylase-Gen des Menschen. Dieses Gen wird durch die LTR eines HERV-E Elements kontrolliert und dadurch spezifisch nur in den Speicheldrüsen exprimiert (Ting et al., 1992). Darüber hinaus haben Schulte und Mitarbeiter (1996) gezeigt, daß die Insertion eines endogenen Retrovirus in die 5' nicht translatierte Region des Pleiotrophin-Gens für dessen Trophoblasten-spezifische Aktivität verant-

wortlich ist (Schulte et al., 1996). In anderen Fällen können polyA-Signale von HERV-LTRs auch dazu dienen, zelluläre Transkripte zu polyadenylieren (Mager, 1989; Goodchild et al., 1992).

Der große Vorteil beim Einsatz retroviraler Promotoren liegt darin, daß, wie bereits oben ausgeführt, alle für die Transkription erforderlichen Signalstrukturen auf engem Raum innerhalb des U3-Bereichs und des R-Bereichs der LTR lokalisiert sind, da Retroviren möglichst unabhängig von der Umgebung ihres Integrationsortes transkriptionsaktiv bleiben müssen. Da diese HERV-Promotoren seit Millionen Jahren im Primatengenom persistieren, haben sie sich im Laufe der Evolution so angepaßt, daß sie wie zelluläre Promotoren zelltyp-spezifisch aktiv sind, und somit die Vorteile zellulärer und retroviraler Promotoren in sich vereinen.

Die Transkription der HERVs wird von einem klassischen RNA Polymerase II-Promotor aus gestartet (Wilkinson et al., 1994). Dieser Promotor ist innerhalb der LTR-Region lokalisiert. Das HERV-Transkript besteht daher nicht aus der vollständigen Kopie des Provirus. Um den Verlust der Transkriptionskontrollelemente zu kompensieren, haben diese Elemente den Mechanismus der reversen Transkription entwickelt, mit dem die verlorengegangenen Sequenzen an beiden Seiten der Elemente regeneriert werden, woraus wiederum die LTRs entstehen. Neben Promotorsequenzen enthalten HERV-LTRs noch eine Vielzahl verschiedener Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren (Seifarth et al., 1998), die für die Gewebespezifität der Expression verantwortlich sind.

Obwohl eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit zwischen HERVs und exogenen animalen Retroviren wie MLV oder MMTV besteht, wurden HERV-Sequenzen und insbesondere Promotoren von HERVs nie als mögliche Kandidaten für die Entwicklung retroviraler Expressionsvektoren in Betracht gezogen. Sie wurden, ganz im Gegenteil, im Zusammenhang mit einer Gentherapie bisher ausschließlich als Störfaktoren betrachtet (Patience et al., 1997). Es wurde befürchtet, daß sie in der Zielzelle durch Rekombinationen aufgrund von Sequenzhomologien mit dem therapeutischen Vektor interferieren könnten. Diese Befürchtungen konnten bislang zwar nicht experimentell bestätigt werden, jedoch mit der Entwicklung sehr effizienter humaner Verpackungszelllinien tauchte das Problem des Mitverpackens und der ungewollten Übertragung möglicherweise infektiöser HERV-Sequenzen auf. Daher wurde die mögliche Verpackung exprimierter HERV-Sequenzen in Virionen, die auf MLV basieren,

ausführlich untersucht. Patience et al. (1998) identifizierten mRNA-Transkripte mehrerer verschiedener HERV-Familien wie HERV-K und HERV-H in humanen Verpackungszelllinien. Jedoch konnten selbst mit einem hochsensitiven RT-PCR Test keine dieser Sequenzen in den von den Zellen freigesetzten MLV-Vektor-Partikeln nachgewiesen werden.

Nach diesen Befunden schien eine Verpackung und Übertragung von HERV-Sequenzen und damit schließlich auch HERV-basierender Vektoren in MLV-Verpackungssystemen ausgeschlossen zu sein. Zwar weisen HERV-Gene eine Sequenzhomologie zu MLV-Genen von 50 - 65 % auf, jedoch besitzen gerade die für die Verpackung und Infektion essentiellen Bereiche, insbesondere das zwischen der 5' LTR und der gag-Region lokalisierte Verpackungssignal und die LTR selbst, keine erkennbare Sequenzhomologie zu den entsprechenden MLV-Sequenzen. Effiziente HERV-Verpackungssysteme hingegen sind zur Zeit ebenfalls nicht vorstellbar, da bislang keine Zelllinien bekannt sind, die in ausreichenden Mengen HERV-Partikel produzieren.

Die vorliegende Erfindung löst somit das Problem von retroviralen Expressionsvektoren, die eine zell- und gewebespezifische Expression von Fremdgenen (Gen von Interesse) steuern, dadurch, daß Expressionsvektoren bereitgestellt werden, die, in funktioneller Anordnung, zumindest die nachfolgenden Elemente enthalten:

- a) DNA-Sequenzen zur Verpackung der Vektor-RNA und zur zellspezifischen Expression von Proteinen oder Peptiden, die von heterologen DNA-Nukleotidsequenzen kodiert werden;
 - b) ein oder mehrere für ein Protein oder Peptid kodierende heterologe DNA-Nukleotidsequenzen (Transkriptionseinheit);
- die DNA-Sequenzen zur zellspezifischen Expression sind dadurch charakterisiert, daß sie eine zellspezifisch regulierbare Promotorregion umfassen, die aus einem humanen endogenen retroviralen Virus, insbesondere der LTR-Sequenz dieses Virus, stammen;

Der Promotorbereich aus einer HERV-Sequenz kann den gesamten LTR-Bereich des HERV umfassen. In weiteren Ausführungsformen der Erfindung umfaßt der Promotorbereich jedoch nur den U3-Bereich oder den R-U3-Bereich der HERV-LTR. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird neben diesen Bereichen zusätzlich der nicht translatierte Bereich zwischen der 5' LTR und den gag-Genen vom Promotorabschnitt mit umfaßt.

Erfindungsgemäß wurde nämlich festgestellt, daß auch in diesem Bereich Sequenzen lokalisiert sind, die eine zellspezifische Expression von Proteinen bzw. Peptiden steuern, d.h. für diese zellspezifische Expression zumindest mit verantwortlich sind.

Die Promotoren sind Teilabschnitte der DNA, die für den Start der Transkription der zugeordneten Strukturgene notwendig sind. Der Promotor beinhaltet den Startpunkt der Transkription, die Erkennungs- und Bindungsstelle für die RNA-Polymerase. Der Promotor kann auch weitere Sequenzen umfassen, an die regulatorische Proteine binden können und dadurch spezifisch die Initiation der Transkription regulieren. Beispiele für derartige Proteine sind Transkriptionsfaktoren und Repressoren. Beispiele für diese Regulationselemente der Transkriptionsaktivität sind die CAAT-Box, die GC-Box und die TATA-Box. Die Promotoren werden von einer Polymerase des Typs II erkannt.

Die Promotorabschnitte zur zellspezifischen Expression von Fremdproteinen aus HERVs können wahlweise mit weiteren Sequenzen kombiniert werden, die aus exogenen Retroviren stammen und die zellspezifische Expression fördern. Auch eine Kombination mit Regulationssequenzen aus zellulären Genen ist denkbar, um die zellspezifische Expression zu unterstützen.

Der erfindungsgemäße retrovirale Expressionsvektor enthält weiterhin zumindest DNA-Sequenzen zur Verpackung des Vektors durch eine Verpackungs-Helferzelllinie. Die DNA-Sequenzen zur Verpackung sind zwischen der 5' LTR und dem gag-Gen lokalisiert. Derartige Verpackungssignale sind in allen retroviralen Vektoren vorhanden und sind dem Fachmann deshalb bekannt. Beispiele für Verpackungssequenzen sind aufgeführt in Mann et al., 1985, sowie Rein, 1994, sowie der dort zitierten Literatur. Auf diese Literatur wird vollinhaltlich Bezug genommen.

Der retrovirale Expressionsvektor der vorliegenden Erfindung enthält ein oder mehrere Transkriptionseinheiten, die für eine Aminosäuresequenz kodieren. Die Aminosäuresequenz steht für ein Protein oder Peptid. Es können beliebige Sequenzen in den Expressionsvektor inseriert werden, die für ein beliebiges Protein oder Peptid von Interesse kodieren. Derartige Proteine oder Peptide können beispielsweise von Markergenen, therapeutisch wertvollen Genen, antiviral wirkenden Genen, Antitumorgenen und/oder Zytokingenen kodiert werden. Diese Liste ließe sich beliebig ergänzen. Die in den retroviralen Expressionsvektor einsetz-

baren Gene sind dem Fachmann bekannt. Die Art der eingesetzten Gene hängt vom Anwendungszweck des erfindungsgemäßen Vektors ab.

Die erfindungsgemäßen Vektoren können beispielsweise in der Gentherapie eingesetzt werden, um heterologe DNA in Targetzellen zu transferieren, um Krankheiten einer spezifischen Therapie zugänglich zu machen. Die Vektor-DNA wird in die ausgewählten Targetzellen derart eingeführt, daß die heterologe DNA in der Zielzelle exprimiert und das durch die DNA kodierte Produkt produziert wird. Hierunter fallen insbesondere solche Gene zur Expression von Proteinen, die in der Zielzelle nicht oder nicht mehr oder in nicht ausreichender Menge produziert werden, so daß sich ein Krankheitszustand einstellt. Die Erfindung umfaßt nicht nur solche Proteine bzw. Peptide, die natürlicherweise vorkommen, sondern auch solche, die in einer Weise abgeändert wurden, daß ein gewünschter Effekt erreicht wird, beispielsweise eine höhere Aktivität eines Enzyms, die Blockierung der Bindungsstelle von Viren, Zerstörung von Tumorzellen durch Suizidgene usw.

Bei den für ein Protein oder ein Peptid kodierenden DNA-Nukleotidsequenzen handelt es sich im allgemeinen um heterologe DNA, die für RNA und Proteine kodiert, die normalerweise in vivo von der Zelle, in der die Proteine bzw. Peptide exprimiert werden, nicht produziert werden. Sie kann auch als Fremd-DNA bezeichnet werden. Beliebige Proteine, beispielsweise Enzyme, Hormone und Antikörper, fallen hierunter. Die erfindungsgemäß bereitgestellten retroviralen Expressionsvektoren sind deshalb so ausgelegt, daß sie in menschlichen Zellen Proteine von Interesse exprimieren können.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Promotorbereiche werden aus HERV-Sequenzen ausgewählt, die aus den bekannten HERV-Familien stammen. Beispiele hierfür sind HERV-K, HERV-H, HERV-E, HERV-L, HERV-T, HERV-R, HERV-I, HERV-P, ERV9, HERV-W.

Selbstverständlich können auch andere, zur Zeit noch nicht bekannte HERV-Familien gescannt werden, um noch unbekannte, die zellspezifische Expression steuernde Promotorsequenzen aufzufinden.

Erfindungsgemäß bevorzugte LTR-Sequenzen aus HERVs, die zur gewebespezifischen Expression von Proteinen und Peptiden von Interesse einsetzbar sind, werden im Anhang

offenbart. Sie sind in retrovirale Expressionsvektoren einsetzbar, um die erfindungsgemäß gestellte Aufgabe zu lösen. Selbstverständlich können durch an sich bekannte Methoden auch nur Teile dieser LTRs ausgewählt werden, um die in den Vektor eingesetzten Sequenzen so klein wie möglich zu halten. Mit Hilfe verschiedener Deletionsmutanten können die geeigneten Fragmente ausgewählt werden. Auch weitere Abänderungen dieser LTR-Sequenzen sind möglich, z.B. Punktmutationen, Insertionen, Additionen, Austausch mehrerer Nukleotide etc., um die Effizienz der gewebespezifischen Expression zu steigern und an die gewünschte Funktion anzupassen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die eingangs beschriebenen ProCon-Vektoren eingesetzt. Derartige ProCon-Vektoren umfassen einen 5' LTR-Abschnitt der Struktur U3-R-U5, ein oder mehrere Sequenzen, die für ein Protein oder Peptid kodieren, und wahlweise nicht kodierenden Sequenzen, und einen 3' LTR-Abschnitt, umfassend einen teilweise oder vollständig deletierten U3-Abschnitt, wobei der deletierte U3-Abschnitt zumindest die erfindungsgemäß eingesetzten HERV-LTR-Sequenzen umfaßt, gefolgt vom R-U5-Abschnitt. Nähere Einzelheiten sind beispielsweise in der WO96/07748 und der WO96/28564 beschrieben. Auf diese Schriften wird hier vollinhaltlich Bezug genommen.

Erfindungsgemäß wurde eine Strategie entwickelt, um zellspezifisch wirkende Promotorsequenzen aufzuspüren. Diese Strategie wird in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Selbstverständlich sind grundsätzlich auch andere Methoden zum Auffinden von zellspezifisch wirksamen HERV-LTR-Sequenzen denkbar und anwendbar. Die Erfindung ist somit nicht auf die nachfolgenden Ausführungsbeispiele beschränkt.

Die erfindungsgemäßen retroviralen Expressionsvektoren sind verpackungsdefizient, d.h. sie sind nicht in der Lage, ohne Hilfe einer Verpackungs-Helferzelllinie Viruspartikel zu produzieren. Die Erfindung umfaßt deshalb auch ein retrovirales Vektorsystem, das einen retroviralen Expressionsvektor, wie er in der vorliegenden Erfindung beschrieben wird, und eine Verpackungszelllinie mit zumindest einem retroviralen oder rekombinanten retroviralen Konstrukt enthält, das für die Verpackungsproteine des retroviralen Expressionsvektors kodiert. Derartige Verpackungszelllinien sind an sich bekannt und beschrieben. Beispielsweise wird hier auf die murine Verpackungszelllinie PA317 (Saller et al., 1998) hingewiesen.

Nachfolgend wird die Erfindung zunächst allgemein und dann anhand von Ausführungsbeispielen beschrieben.

Erfindungsgemäß wurde die Eignung humaner endogener Retroviren zur Entwicklung gewebespezifischer Vektoren für die Gentherapie untersucht. Dazu wurde zunächst die Gewebespezifität der HERV pol Transkription in verschiedenen Zelllinien wie T-Zellen, Keratinozyten und Brustkrebs-Zellen in einem "Reverse Dot Blot"-Verfahren überprüft. Die Expressionsmuster der verschiedenen HERV-Familien erwiesen sich dabei durchwegs als Zelltyp-abhängig. Zur Isolierung der transkriptionsaktiven HERV-LTRs aus verschiedenen Zelllinien und Geweben wurden Primer entwickelt, mit denen spezifisch die U3/R-Regionen aus mRNA-Präparationen amplifiziert werden können. Die isolierten LTR-Sequenzen sowie einzelne Vertreter bereits bekannter LTRs wurden in Expressionsvektoren eingebaut. Die Aktivität der LTR-Promotoren wurde nach transienter Transfektion der Reporterplasmide über Luziferaseaktivität bzw. über eGFP-Fluoreszenz in verschiedenen Zelllinien getestet. Es zeigte sich, daß die Promotoraktivitäten der einzelnen HERV-LTRs deutlich in Abhängigkeit von der getesteten Zelllinie variieren. Die Promotorregion einer HERV-H LTR, die aus Astrozyten und Leberzellen isoliert worden war und sich in mehreren Versuchen als besonders aktiv in Lungenfibroblastenzellen (LC5) erwiesen hatte, wurden in zwei retrovirale Promotorkonversionsvektoren (pLESN und PLX) eingebaut, in Verpackungszelllinien getestet, die Verpackungseffizienz untersucht und überprüft, ob nach Infektion der Zielzellen eine Promotorkonversion stattgefunden hat. Zum Nachweis der Transkriptionsaktivität in den Zielzellen wurden FACS-Analysen durchgeführt.

Es wurde somit eine Methode beschrieben, mit der HERV Promotorsequenzen (U3/R-Region), die eine gewebespezifische Expression vermitteln, identifiziert und isoliert werden können. Die Gewebespezifität und Promotoraktivität dieser Sequenzen wurde dann in einem transienten Transfektions-Assay in verschiedenen humanen Zelllinien getestet. Schließlich wurden geeignete Sequenzen ausgewählt, in einen Promotorkonversionsvektor (ProCon-Vektor) kloniert und dabei ihre Eignung zur Konstruktion gewebespezifischer Vektoren für die Gentherapie überprüft. Die Herstellung der erfindungsgemäßen retroviralen Expressionsvektoren erfolgt durch an sich bekannte rekombinante Techniken. Derartige Techniken sind beispielsweise beschrieben in Sambrook et al., 1989, und Perbal, 1984. Zur Konstruk-

tion der ProCon-Vektoren wird auf die bereits eingangs erwähnte WO 96/07748 und die damit zusammenhängende Literatur verwiesen.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse der HERV-Transkription in unterschiedlichen Zelltypen

Zur Untersuchung der HERV Transkription in unterschiedlichen Zellen wurde im ersten Schritt eine Methode (Reverse Dot-Blot Hybridisierung) eingesetzt, die ursprünglich zum Nachweis der HERV-Expression in mononukleären Zellen des peripheren Bluts entwickelt worden war (Herrmann und Kalden, 1994). Dabei wurden klonierte und charakterisierte HERV *pol*-Genfragmente aus humaner genomischer DNA auf einer Membran fixiert und mit radioaktiven HERV-*pol* Gensonden hybridisiert. Die Sonden wurden mittels RT-PCR aus mRNA verschiedener Zellen unter Verwendung degenerierter Oligonukleotide amplifiziert, die zu einem hochkonservierten Bereich retroviraler *pol*-Gene homolog sind (Shih *et al.*, 1989; Donehower *et al.*, 1990). Mit dieser Methode erhielten wir mit jeder bisher untersuchten Zelllinie ein charakteristisches Hybridisierungsmuster, was einen ersten Hinweis auf eine gewebespezifische Expression der HERV Elemente darstellte.

3.2 Isolierung von LTR U3-Regionen exprimierter HERVs

Die gewebespezifische Expression eines Retrovirus ist vor allem durch ihre U3-Region festgelegt. In diesem Bereich sind alle regulatorischen Sequenzen wie Promotor, Enhancer und die Bindungsstellen für verschiedene zelluläre Transkriptionsfaktoren lokalisiert. Aus diesem Grund wurden Primer entwickelt, mit denen diese HERV-Sequenzen durch eine RT-PCR aus mRNA unterschiedlicher Zelllinien gezielt isoliert werden konnten (Tab. 2; Abb.1). Auf diese Weise wurden ca. 30 verschiedene HERV-LTRs kloniert. Ein Teil dieser Sequenzen wurde in einem Reporterplasmid auf Promotoraktivität und Gewebespezifität getestet.

Im ersten Ansatz wurde für die PCR ein polydT-Primer mit einem Primer kombiniert, der komplementär zum Polypurin Trakt (PPT) der retroviralen RNA ist (Abb.1). Der PPT-Trakt ist eine konservierte Region im nicht translatierten Bereich zwischen dem *env* Gen und der U3-

Region der 3'-LTR. Die PPT-Region wird während der reversen Transkription des Retrovirus als Primerbindungsstelle für die Synthese des Plus-Stranges genutzt (Sorge und Hughes, 1982).

Durch Datenbankanalysen wurden PPT-Sequenzen unterschiedlicher HERV-Familien identifiziert und durch Vergleich ihrer Homologien in verschiedene Gruppen eingeteilt. Aus den Konsensussequenzen der einzelnen Gruppen wurden Oligonukleotide als Primer für die RT-PCR synthetisiert. Die mRNA wurde aus verschiedenen Zelllinien präpariert: Epithelzellen (HeLa, HaCaT), Fibroblastenzellen (LC5), T-Zellen (H9, HUT78), Lymphoblasten (CML), Gliomzellen (85HG66, U373), Pankreaszellen (MiaPaCa2, Panc1), Leberzellen (Chang Liver) und Brustkrebszelllinien (T47-D, MCF7). Darüber hinaus wurden zusätzlich cDNA Genbanken (Clontech) verschiedener menschlicher Gewebe (Gehirn, Herz, Leber, Niere, Lunge, Pankreas, Plazenta, Skelettmuskel) für die RT-PCR eingesetzt.

Die erhaltenen Fragmente wurden anschließend kloniert, sequenziert und mittels Datenbankvergleichen analysiert. Von den PCR-Fragmenten, die mit den PPT- und den polydT-Primern erhalten wurden, konnten zwei LTRs über Homologievergleiche der HERV-H und der HERV-K Familie zugeordnet werden. Durch die Verwendung von polydT-Primern in diesen PCR-Ansätzen wurden zahlreiche Sequenzen amplifiziert, die keine Homologien zu bekannten retroviralen LTRs und darüber hinaus auch keine Promotorstrukturelemente enthielten. Aus diesem Grund wurden weitere Sequenzen aus konservierten Bereichen der U3-Region und aus der R-Region von HERV-K und HERV-H Familien zur Primersynthese ausgesucht (Mold *et al.*, 1997), (Abb.1, Tab.1). Die resultierenden PCR-Produkte wurden nach Auftrennung im Agarosegel auf Nitrozellulosefilter transferiert und mit Sonden hybridisiert, die aus den LTR-Regionen verschiedener HERV-LTRs (HERV-K-pl167, HERV-H-H6, HERV-E, HERV-L) präpariert wurden. Die hybridisierenden Fragmente wurden anschließend in einen Vektor (pZERO, Invitrogen) kloniert und sequenziert. Mit dieser Methode konnten verschiedene HERV-LTRs isoliert werden, die in Tabelle 3 aufgelistet sind.

Die HERV-K-LTRs, die aus menschlichem Gehirn und Herzgewebe sowie aus T47-D Zellen isoliert wurden, zeigen sehr hohe Sequenzhomologien zu der 3'LTR von HERV-K10. Die HERV-H LTRs zeigen dagegen sehr viel höhere Sequenzvariabilitäten. HERV-H31, HERV-H3, HERV-HCM1, HERV-HCM4, HERV-HMP23 sind homolog zu der von Mager *et al.* isolierten HERV-H-H6 LTR, die anderen HERV-H Sequenzen zeigen Homologien zu den von

Anderssen *et al.* (1997) isolierten HERV-H LTRs aus Meerkatze, Krallenne und Mensch. Die aus T47-D Zellen isolierten HERV-W LTRs sind mit der LTR des Kions CL6 (Komurian-Pradel, 1999) verwandt.

3.3 Analyse der Expression von HERV-Promotoren in einem transienten Luziferase-Assay

Zur Analyse der Promotoraktivität und der Gewebespezifität der isolierten HERV-LTRs wurden diese zunächst in ein Luziferasereporterplasmid (pBL, Butz, K., DKFZ, Heidelberg) kloniert. Dieser Vektor enthält das *Photinus pyralis* Luziferasegen, fusioniert an das SV40 polyA Signal von pBLCAT2 (Hoppe-Seyler *et al.*, 1991).

Die einzelnen Vektorkonstrukte wurden transient in verschiedene Zelllinien transfiziert. Nach 48 h wurde die Luziferaseaktivität aus dem Zellysatz mit dem Luziferase-Assay Kit von Promega gemessen und nach Abgleichen der β -Galaktosidaseaktivität bzw. der Renilla-Luziferaseaktivität als relative Luziferaseaktivität bestimmt. Die Promotoraktivitäten der LTRs wurden in Epithelzellen (HeLa, HaCaT), Fibroblastenzellen (LC5), T-Zellen (H9, HUT78), Gliomzellen (85HG66, U373), Leberzellen (Chang Liver), Pankreaszellen (MiaPaCa2, Panc1) und Brustkrebszelllinien (T47-D, MCF7) bestimmt.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 2a - 2f dargestellt. Die HERV-H-H6 LTR besitzt demnach von allen untersuchten endogenen LTRs den stärksten Promotor. Die HERV-K LTR aus Plazenta ist in HeLa-Zellen besonders aktiv. In allen anderen Zelllinien ist diese LTR nur sehr schwach aktiv. Ebenfalls eine starke Aktivität in HeLa Zellen zeigte HERV-K-T47-D, diese LTR war auch in HaCat-Zellen und Pankreaszellen aktiv. Die HERV-L LTR besitzt in Leberzellen eine starke Promotoraktivität und ist in T-Zellen und Pankreaszellen schwach aktiv. Die HERV-T-S71A und HERV-E LTRs waren in keiner getesteten Zelllinie aktiv. Ebenso konnte bisher keinerlei Aktivität einer HERV-LTR in CML-Zellen beobachtet werden.

Die klonierten HERV-H LTRs (HERV-H1, HERV-H8, HERV-H13, HERV-H19, HERV-H-H6, Tab. 3) waren fast alle in 85HG66 Zellen aktiv, wobei HERV-H1 und HERV-H8 in dieser Zelllinie die höchste Aktivität zeigten (ohne Abb). HERV-H19 war in HeLa-Zellen sehr aktiv. Die

HERV-HCM1 LTR zeigte in allen Zelllinien die höchste Promotoraktivität und war besonders in Lungenfibroblasten (LC5) aktiv (Abb. 3).

3.4 Konstruktion von HERV-Hybrid-Vektoren und Überprüfung der Aktivitäten von HERV- Promotoren in diesen Vektoren

Die Funktionsfähigkeit menschlicher endogener retroviraler LTR Sequenzen in retroviralen Vektoren wurde in zwei unterschiedlichen Promotorkonversionsvektoren (ProCon) ausgetestet. Dazu wurden hybride HERV/MLV Vektoren unter Verwendung zweier auf MLV basierender Vektoren pLESN-MMTV (Abb. 7) und pLX-MMTV (Abb. 8) konstruiert. Diese Vektoren enthalten das EGFP Gen als Reportergen, das von der 5' LTR (unterschiedlich, je nachdem ob vor oder nach der Promotorkonversion) aus exprimiert wird, sowie ein Neomycingen, das von einem SV40 Promotor aus exprimiert wird. Darüberhinaus enthält der Vektor pLX-MMTV einen prokaryotischen Replikationsorigin, der die Reklonierung des Provirus für weitere molekulare Charakterisierungen erlaubt.

Zur Konstruktion der HERV-Hybrid Vektoren wurde jeweils die MMTV-LTR durch die HERV-HCM1 LTR ersetzt (Abb. 7). Dazu wurde die LTR zunächst mittels PCR aus dem Vektor pBL-HERV-H mit spezifischen Primern amplifiziert, die zusätzliche Sequenzen für die Restriktionsenzyme MluI und SacII enthielten. Diese Fragmente wurden anschließend in die 3'U3 deletierten Vektoren eingebaut. Das Reportergen EGFP wird nach der Transfektion in die Verpackungszelllinie zunächst vom MLV Promotor aus exprimiert. (Abb 9a) Nach Infektion der Zielzellen und erfolgreicher Promotorkonversion durch die reverse Transkription in den Zielzellen liegt das Reportergen unter der Transkriptionskontrolle der HERV LTR vor.

Die HERV-Hybrid Vektorkonstrukte pLESN-HERV-H (Abb. 7) und pLX-HERV-H (Abb.8), sowie die Ursprungsvektoren pLESN-MMTV und pLX-MMTV wurden in die amphotrophe Verpackungszelllinie PA317 transfiziert. Die resultierenden retroviralen Vektorpartikel wurden anschließend benutzt, um die Zelllinien CrfK und LC5 zu infizieren.

Die infizierten Zelllinien wurden kloniert und die selektionierten Zellklone daraufhin untersucht, ob sie die Vektorkonstrukte enthielten und ob die Promotorkonversion stattgefunden hatte. Dazu wurde aus infizierten und nicht infizierten Zellen chromosomale DNA präpariert

und mittels PCR analysiert. Die Primer wurden aus der MLV U3 (P5) und R (P2) Region sowie aus der HERV-H Region (P1) ausgesucht und in Kombination mit einem Primer aus der EGFP Region für eine PCR eingesetzt (Abb. 9a). Die PCR-Produkte wurden mit HERV-H spezifischen Sonden hybridisiert (Abb. 9b). Dabei ergab die DNA, die mit den pLX HERV-H Partikeln infiziert wurden, nach Amplifikation mit den Primern P1 und P3 ein PCR Produkt von 1,1 kb, das mit der HERV-H-Sonde hybridisierte. Die Amplifikation mit den MLV U3 spezifischen Primern (P2/P3) ergab mit DNA von Zellen, die mit pLX und mit pLX HERV-H infiziert waren, PCR Produkte mit einer Größe von etwa 900 bp, die nicht mit der HERV-H Sonde hybridisierten. Aus der Amplifikation mit den MLV R Primern (P5/P3) wurde kein PCR-Produkt erhalten, das mit der HERV-H Sonde hybridisierte. Diese Ergebnisse zeigen, daß eine Promotorkonversion stattgefunden hat und der MLV Promotor der 5'LTR durch den HERV-Promotor ersetzt worden war.

Die Promotoraktivität der HERV LTR in den retroviralen Vektoren wurde nach Integration in die DNA der Zielzellen mittels FACS-Analysen über die Messung der EGFP Fluoreszenz bestimmt (Abb. 10). Die Aktivität des Ausgangsvektors pLX-MMTV wurde dabei mit dem HERV-Vektor pLX-HERV-H (H6) vor und nach Induktion mit Dexamethason verglichen. Der Vektor mit der MMTV LTR ist durch Dexamethason aktivierbar. Der Vektor mit der HERV LTR wird durch Dexamethason nicht aktiviert, er ist jedoch um etwa den Faktor 10 aktiver als der Dexamethason-stimulierte MMTV-Hybrid-Vektor.

3.5 Einfluß von Regulationselementen in R- und U5-Region auf die Promotoraktivität von HERV-Sequenzen.

Um auszutesten, welcher Sequenzbereich für einen funktionsfähigen HERV-Promotor erforderlich ist, wurde an einigen Beispielen der Einfluß von zusätzlichen LTR-Sequenzen, die außerhalb der U3-Region in der LTR lokalisiert sind, untersucht. Dazu wurde von 7 HERV-K LTRs (HERV-K-T47D, L5, L50, L8, L9, L48 und L20/49) die Aktivität der U3-Region mit der Aktivität der entsprechenden U3-R-Fragmente im Luziferase-Assay verglichen. Überraschenderweise zeigte sich, daß die verschiedenen R-Regionen den Promotor in der U3-Region sehr unterschiedlich beeinflussen können. Bei LTRs der Gruppe 1 (L5, L50, L8, L9) führt die Anwesenheit von R-Sequenzen in allen getesteten Zelllinien zu einem deutlichen Anstieg der Pro-

motoraktivität (Abb. 4a). Bei LTRs der Gruppe 2 (L20/L49) hingegen wird die Aktivität des HERV-Promotors durch die R-Region reduziert (Abb. 4b). Der HERV-K-T47D-Promotor (Abb. 5) und der L48-Promotor (ohne Abbildung) werden durch die entsprechenden R-Sequenzen nicht wesentlich beeinflusst. Interessanterweise haben jedoch im Falle der HERV-K-T47D-LTR Sequenzbereiche, die downstream der U3-R-Region lokalisiert sind und die U5-Region, sowie den 3' nicht translatierten Bereich und den Beginn des *gag*-Gens umfassen, einen deutlich aktivierenden Effekt (Abb. 5).

Die Sequenzanalyse der verschiedenen getesteten R-Regionen zeigte, daß LTRs der Gruppe 1 in der R-Region eine Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor SP1 aufweisen, die in der R-Region der Gruppe 2 LTR fehlt (Abb. 6). Dagegen enthält die Gruppe 2 R-Region eine potentielle Bindungsstelle für den Faktor TFS3, der als Transkriptionsrepressor wirkt. Dies zeigt, daß die Aktivität von HERV-Promotoren durch den Einbau zusätzlicher Regulations-elemente wie Transkriptionsfaktorbindungsstellen, Enhancer-Sequenzen oder negativ regulierende Elemente modifiziert werden kann.

Literatur

- Anderssen, S., Sjøttem, E., Svineng, G., Johansen, T. (1997). Comparative analyses of LTRs of the ERV-H family of primate-specific retrovirus-like elements isolated from marmoset, african green monkey, and man. *Virology* **234**. 14-30
- Di Christofano, A., Strazzullo, M., Longo, L., La Mantia, G. (1995). Characterization and genomic mapping of the ZNF80 locus: expression of this zinc-finger gene is driven by a solitary LTR of ERV9 endogenous retroviral family. *Nucl. Acid. Res.* **23**. 2823-2830
- Donehower L. A., Bohannon, R. C., Ford, R. A. (1990). The use of primers from highly conserved *pol* regions to identify uncharacterized retroviruses by the polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods* **28**. 33-46
- Emmerman, M., Temin, M. H. (1986). Comparison of promoter suppression in avian and murine retrovirus vectors. *Nucl. Acid. Res.* **14**. 9381-9396
- Feuchter, A., Mager, D. (1990). Functional heterogeneity of a large family of human LTR-like promoters and enhancers. *Nucl. Acid. Res.* **18**. 1261-1270
- Feuchter-Murthy, A. E., Freeman, J. D., Mager, D. L. (1993). Splicing of a human endogenous retrovirus to a novel phospholipase A2 related gene. *Nucl. Acid. Res.* **21**. 135-143
- Goodchild N. L., Wilkinson, D. A., Mager, D. L. (1992). A human endogenous long terminal repeat provides a polyadenylation signal to a novel, alternatively spliced transcript in normal placenta. *Gene*, **121**. 287-294
- Herrmann, M., Kalden, J. R. (1994). PCR and reverse dot hybridisation for the detection of endogenous retroviral transcripts. *J. Virol. Methods* **46**. 333-348
- Hoppe-Seyler, F., Butz, K., zur Hausen, H. (1991). Repression of the Human Papillomavirus Type 18 Enhancer by the Cellular Transcription Factor Oct-1. *J. Virol.* **65**. 5613-5618
- Kato-N., Shimotohno, K., VanLeeuwen, D., Cohen, M. (1990). Human proviral mRNAs down-regulated in choriocarcinoma encodes zinc finger protein related to Kruppel. *Mol. Cell. Biol.* **10**. 4401-4405
- Komurian-Pradel, F., G. Paranhos-Baccala, F. Bedin, A. Ounanian-Paraz, M. Sodoyer, C. Ott, A. Rajoharison, E. Garcia, F. Mallet, B. Mandrand, und H. Perron, 1999. Molecular cloning and characterization of MSRV-related sequences associated with retrovirus-like particles. *Virology*. 260:1-9.

- Leib-Mösch, C., Haltmeier, M., Werner, T., Geigl, E.-M., Brack-Werner, R., Francke, U., Erfle, V., Hehlmann, R. (1993). Genomic distribution and transcription of solitary HERV-K LTRs. *Genomics* **18**. 261-269
- Mager, D. L. (1989). Polyadenylation Function and Sequence Variability of the Long Terminal Repeats of Human Endogenous Retrovirus-like Family RTVL-H. *Virology* **173**. 591-599.
- Mann, R. und D. Baltimore. 1985 Varying the position of a retrovirus packaging sequence results in the encapsidation of both unspliced and spliced RNAs *J. Virol.* **54**:401-407.
- Mold, D. E., Wu, T., Askin, F., Huang, R. C. (1997). Four classes of HERV-K long terminal repeats and their relative promoter strengths for transcription. *Biomed. Science* **4**. 78-82.
- Perbal, B. 1984. A Practical Guide to Molecular Cloning. John Wiley & Sons.
- Price, J., Turner, D., Cepko, C. (1987). Lineage analysis in the vertebrate nervous system by retrovirus-mediated gene transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **89**. 9237-9241
- Rein A, 1994 Retroviral RNA packaging: a review. *Arch Virol Suppl* **9**:513-22.
- Saller, R. M., Öztürk, F., Salmons, B., Günzburg, W. (1998). Construction and characterization of a hybrid mouse mammary tumor virus/murine leukemia virus-based retroviral vector. *J. Virol.* **2**. 1699-1703
- Salmons, B., Günzburg, W. H. (1993). Targeting of retroviral vectors for gene therapy. *Human Gene Therapy* **4**. 129-141
- Sambrook, J., E.F. Fritsch und T. Maniatis. 1989. Molecular Cloning. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA.
- Schulte, A. M., Lai, S., Kurtz, A., Czubayko, F., Riegel, A. T. (1996). Human trophoblast and choriocarcinoma expression of the growth factor pleiotrophin attributable to germ-line insertion of an endogenous retrovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **93**. 14759-14764
- Seifarth, W., Baust, C., Murr, A., Skladny, H., Krieg-Schneider, F., Blusch, J., Werner, T., Hehlmann, R., Leib-Mösch, C., (1998). Proviral Structure, chromosomal location and expression of HERV-K-T47D, a novel human endogenous retrovirus derived from T47-D particles. *J. Virol.* **72**. *In press*
- Shih, A., Misra, R., Rush, M. G. (1989). Detection of multiple, novel reverse transcriptase coding sequences in human nucleic acids: relation to primate retroviruses. *J. Virol.* **63**. 64-75

- Sorge, J., Hughes, S. H. (1982). Polypurine tract adjacent to the U₃ region of the Rous sarcoma virus genome provides a *cis*-acting function. *J. Virol.* **43**. 482-488
- Ting, C.-N., Rosenberg, M. P., Snow, C. M., Samuelson, L. C., Meisler, M. H. (1992). Endogenous retroviral sequences are required for tissue-specific expression of a human salivary amylase gene. *Genes Dev.* **6**. 1457-1465.
- Wilkinson, D. A., Mager, D. L., Leong, J.-A. (1994). Endogenous human retroviruses. In "The retroviridae" Vol. 3 (J. Levy, ed.), pp. 465-535, Plenum Press, NY.
- Patience, C., Wilkinson, D. A., Weiss, R. A. (1997). Our retroviral heritage. *Trends Genet.* **13**, 116-120.
- Patience, C., Takeuchi, Y., Cosset, F.-L., Weiss, R. A. (1998). Packaging of endogenous retroviral sequences in retroviral vectors produced by murine and human packaging cells. *J. Virol.* **72**, 2671-2676.

Patentansprüche

1. Retroviraler Expressionsvektor, enthaltend zumindest die nachfolgenden Elemente in funktioneller Anordnung:
 - a) DNA-Sequenzen zur Verpackung der Vektor-RNA und zur zellspezifischen Expression von Proteinen oder Peptiden, die von heterologen DNA-Nukleotidsequenzen kodiert werden;
 - b) ein oder mehrere für ein Protein oder Peptid kodierende DNA-Nukleotidsequenzen,dadurch gekennzeichnet,
daß die DNA-Sequenzen zur zellspezifischen Expression eine zellspezifisch regulierbare Promotorregion aus einer humanen endogenen retroviralen DNA-Nukleotidsequenz (HERV) enthalten.
2. Expressionsvektor nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß die DNA-Sequenzen zur zellspezifischen Expression aus dem LTR-Bereich und wahlweise dem nicht translatierten Bereich zwischen der 5' LTR und dem gag-Bereich von HERVs stammen.
2. Vektor nach Anspruch 1 oder Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der gesamte LTR-Bereich, der U3-Bereich oder der R- und U3-Bereich aus einer humanen endogenen retroviralen Nukleotidsequenz stammt.
3. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die für ein oder mehrere Proteine oder Peptide kodierende Nukleotidsequenzen ausgewählt werden aus einem oder mehreren Elementen der Gruppe, bestehend aus Markergenen, therapeutischen Genen, antiviralen Genen, Antitumorgenen und Zytokinen.

4. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zellspezifisch regulierbare Promotorregion aus dem LTR-Bereich einer zellspezifisch exprimierten endogenen humanen retroviralen Nukleotidsequenz stammt.
5. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die humanen endogenen retroviralen zellspezifisch regulierbaren Promotorsequenzen ausgewählt werden aus einem oder mehreren Promotorsequenzen von HERV-Familien der Gruppe, bestehend aus HERV-K, HERV-H, HERV-E, HERV-L, HERV-T, HERV-R, HERV-I, HERV-P, ERV9, HERV-W.
6. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Promotorregion neben der TATA-Box weitere Erkennungs- und Bindungsstellen für regulatorische Proteine umfaßt.
7. Vektor nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkennungs- und Bindungsstellen für regulatorische Proteine die GC-Box, die CAAT-Box, Enhancersequenzen und Repressorsequenzen sowie Hormon-responsive Sequenzmotive umfassen und daß wahlweise zusätzlich Erkennungs- und Bindungsstellen für regulatorische Proteine aus der LTR-Region exogener Retroviren und/oder aus zellulären Genen enthalten sind.
8. Vektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Vektor ein Promotor-Konversionsvektor ist, umfassend einen 5' LTR-Abschnitt der Struktur U3-R-U5, ein oder mehrere Sequenzen, ausgewählt aus kodierenden und nicht kodierenden Sequenzen, und einen 3' LTR-Abschnitt, umfassend einen teilweise oder vollständig deletierten U3-Abschnitt, wobei der deletierte U3-Abschnitt durch eine zellspezifisch regulierbare Promotorregion aus einer HERV-LTR-Sequenz ersetzt ist, gefolgt vom R-U5-Abschnitt.

9. mRNA oder RNA eines retroviralen Expressionsvektors nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
10. Prokaryontenzelle oder Eukaryontenzelle, enthaltend einen retroviralen Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
11. Eukaryontenzelle, enthaltend einen retroviralen Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche in integrierter Form.
12. Verwendung eines zellspezifisch regulierbaren Promotorabschnitts aus einer humanen endogenen retroviralen DNA-Nukleotidsequenz zur Steuerung der Expression von Fremdgenen in retroviralen Expressionsvektoren, bevorzugt ProCon-Vektoren.
13. Verwendung eines Expressionsvektors nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur Expression von Fremdgenen in der Gentherapie.
14. Virion, enthaltend eine retrovirale Expressionsvektor-RNA, abgeleitet von einer Expressionsvektor-DNA nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
15. Verfahren zur Herstellung eines Virions nach Anspruch 15 zum Einführen einer oder mehreren für ein Protein oder Peptid kodierender Nukleotidsequenzen,
dadurch gekennzeichnet,
daß der retrovirale Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche in eine geeignete Verpackungszelllinie unter solchen Bedingungen eingebracht wird, daß das Virion ausgebildet wird und von der Verpackungszelllinie freigesetzt wird.
16. Verfahren zum Einführen von Nukleotidsequenzen, die für ein oder mehrere Proteine oder Peptide kodieren, in eine Eukaryontenzelle,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Zelle mit einem Virion nach Anspruch 15 unter solchen Bedingungen infiziert wird, daß die für das Protein oder Peptid kodierende Nukleotidsequenzen in die chromosomale DNA der Eukaryontenzelle inseriert wird.

17. Verfahren nach Anspruch 17,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Eukaryontenzelle eine Säugerzelle ist.
18. Verfahren nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Säugerzelle eine menschliche Zelle ist.
19. Retrovirales Vektorsystem, umfassend einen retroviralen Expressionsvektor nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche und eine Verpackungszelllinie mit zumindest einem retroviralen oder rekombinanten retroviralen Konstrukt, das für die Verpackungsproteine des retroviralen Expressionsvektors kodiert.
20. Retrovirales Vektorsystem nach Anspruch 20,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Verpackungszelllinie retrovirale oder rekombinante retrovirale Konstrukte enthält, die für solche retroviralen Proteine kodieren, die vom retroviralen Expressionsvektor nicht kodiert werden.

Tab. 1: Human endogenous retroviral elements

	HERV family	Copy number	% of genome
Class I HERVs (type C- related HERVs)	HERV-ERI		0.07 %
	HERV-E (4-1, ERVA, NP-2)	35 - 50	
	HERV-E LTR	500 - 600	
	51-1	35 - 50	
	ERV1	10 - 15	
	HERV-R (ERV3)	10	
	RRHERV-I	20	
	HERV-T (S71, CRTK1, CRTK6)	50 - 60	
	HERV-T LTR	150 - 200	
	ERV-FRD	8	
	HERV-RW		0.2%
	HERV-W (MSRV)	25 - 50	
	HERV-R (ERV9)	30 - 40	
	ERV9 LTR	3000 - 4000	
	HERV-P (HuERS-P, HuRRS-P)	50 - 90	0.01%
	HERV-IP		0.01%
	HERV-I (RTVL-I)	25 - 50	
	HERV-IP-T47D (ERV-FTD)	35	
	HERV-IP LTR	1800 - 2000	
	HERV-HF		0.2%
Class II HERVs (type A-, B-, and D-related HERVs)	HERV-H (RTVL-H, RGH)	900 - 1000	
	HERV-F	16	
	HERV-H-LTR	1000	
	HERV-K		0.5%
	HERV-K(HML-1)	10 - 20	
	HERV-K(HML-2)	30 - 50	
	HERV-K10		
	HERV-K-HTDV		
	HERV-K-IDDM		
	HERV-K(HML3)	25	
	HERV-K(HML-4)	6	
	HERV-K-T47D		
	HERV-K(HML-6)	30 - 40	
	HERV-K-HML-6p		
	HERV-K-HML-6.17		
	HERV-K(HML-7)	?	
	HERV-K-NMW7		
	HERV-K(HML-8)	?	
	HERV-K(HML-9)	?	
	HERV-K-NMW9		
	HERV-K(HML-10)	10 - 50	
	HERV-KC4		
	HERV-K LTR	10 000 - 25 000	
Foamy virus- related HERVs	HERV-L	100 - 200	0.02%

Tab. 2: Primers used for the amplification of different HERV-LTR-regions

Nr.	Primer	Sequence
34	HERV-K	ATGGCGGTTTTGTCGAA
35	HERV-K	GTTCCMTYAGTATTTATTGATC
36	HERV-K	ATGGAGCATACAATCGGG
3	HERV-K	AAGAAAAGGGGGAAATGTGGG
11	HERVKC4	AAAGGGAGGGGGGCATG
12	HERV-KT47-D	TAAAAAGGGGGGAGATG
1	HERV-H	ATGTGAGCAACATGGCTGTTTATTTTC
2	HERV-H	TGTCAGGCCTCTGAGCCCAA
39	HERV-H	GCCATCTCGAGTGTGAGSCCTCTGAGYCYARGC
37	HERV-H	TATCTTGAATTCGKGTGAGCAAYAARRCTTTA
31	polydT	TTTTTTTTTTTTTTTT
17	HERV-E	AAAGGGGGGGAAATATG
18	HERV-L	AGGGGTGGGACTTGCGATG
19	HERV-W	TGTTGAGATGGGGGACTGAG
20	HERV-W	GCAGTTGCAAGATTTAATAGAG

Tab. 3: Analyzed HERV-LTRs

3/29

A: HERV-LTRs from different cell lines and tissues

	Primer	Herkunft	Homology
HERV-K2	34/36	T47-D	HERV-K10, M12854, 97,9 %
HERV-K3	34/36	T47-D	HERV-K10, M12854, 98,4 %
HERV-K22-K32-K27-K45	34/36	brain	HERV-K10, M12854, 98,6 % *
HERV-K30	3/31	heart	HERV-K10, M12854, 97,6 %
HERV-K-T47D-L5		T47-D	MRSV, AF127229
HERV-K-T47D-L50		T47-D	MRSV, AF127229
HERV-K-T47D-L8		T47-D	MRSV, AF127229
HERV-K-T47D-L9		T47-D	MRSV, AF127229
HERV-K-T47D-L48		T47-D	MRSV, AF127229
HERV-K-T47D-L20		T47-D	MRSV, AF127229
HERV-IP-T47D		T47-D	MRSV, AF127229
HERV-T47D-W2	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-T47D-W4	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-T47D-W5	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W1	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W10	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W11	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W18	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W2	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W22	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W23	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W4	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W5	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W6	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-W8	19/20	T47-D	MRSV, AF127229
HERV-H1	1/2	H9	Cercopithecus aethiops ERV-H; U96012, 87,1%
HERV-H8	1/2	HUT	HERV-H LTR18106, 84,8%
HERV-H13	1/2	HUT	HERV-H LTR18106, 91,8%
HERV-H19	1/2	liver	Callithrix jacchus ERV-H, 5'LTR; U96052, 92,1%
HERV-H31	1/2	liver	HERV-H(H6) x12717, 99,8%
HERV-H3	1/31	85HG66	HERV-H(H6) x12717, 100 %
HERV-H CL1	1/2	Chang Liver	HERV-H(H6) x12717, 100 %
HERV-H CL2	1/2	Chang Liver	HERV-H LTR18106, 84 %
HERV-H CL3	1/2	Chang Liver	Callithrix jacchus ERV-H, 5'LTR Silva 5, U96057, 84,2 %
HERV-H CL4	1/2	Chang Liver	HERV-H(H6) x12717, 100 %
HERV-H PA7	1/2	Panc1	Callithrix jacchus ERV-H, 5'LTR Silva 4, U96062, 85,7 %
HERV-H PA8	1/2	Panc1	Cercopithecus aethiops ERV-H, Vero 22, U96012, 87,1%
HERV-H PA9	1/2	Panc1	HERV-H LTR18106, 85 %
HERV-H PA10	1/2	Panc1	Callithrix jacchus ERV-H, 5'LTR Silva 4, U96062, 85,6 %
HERV-H MC14	1/2	MCF7	Cercopithecus aethiops ERV-H, Vero 22, U96012, 86,6%
HERV-H MC15	1/2	MCF7	Cercopithecus aethiops ERV-H, U96012, 86,6 %
HERV-H MC16	1/2	MCF7	Callithrix jacchus ERV-H, 5'LTR Silva 4, U96062, 87,4 %
HERV-H MC17	1/2	MCF7	Cercopithecus aethiops ERV-H, Vero 22, U96012, 86,6%
HERV-H MP20	1/2	MiaPaca	Human beta globin retrovirus-like repetitive element, k01891, 92,8 %
HERV-H MP21	1/2	MiaPaca	HERV-H LTR18106, 89,2 %
HERV-H MP23	1/2	MiaPaca	HERV-H(H6) x12717, 99,5 %

B: HERV-LTRs published in the literature

	(bp)	reference
HERV-K-pl167	970	Leib-Mösch <i>et al.</i> 1993
HERV-K-T47-D	1200	Seifarth <i>et al.</i> , 1998
HERV-H-H6	393	Feuchter und Mager, 1990
HERV-T-S71A	625	Murr, Dissertation, 1998
HERV-E	391	Steele <i>et al.</i> , 1984
HERV-L	462	Cordonnier <i>et al.</i> , 1995

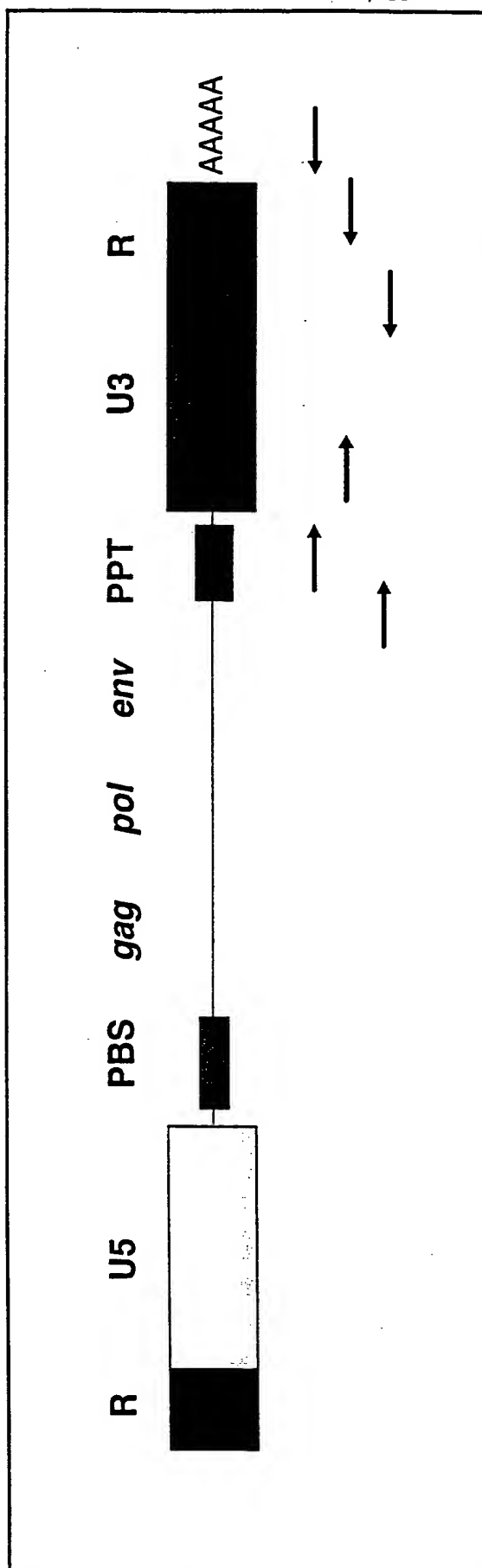
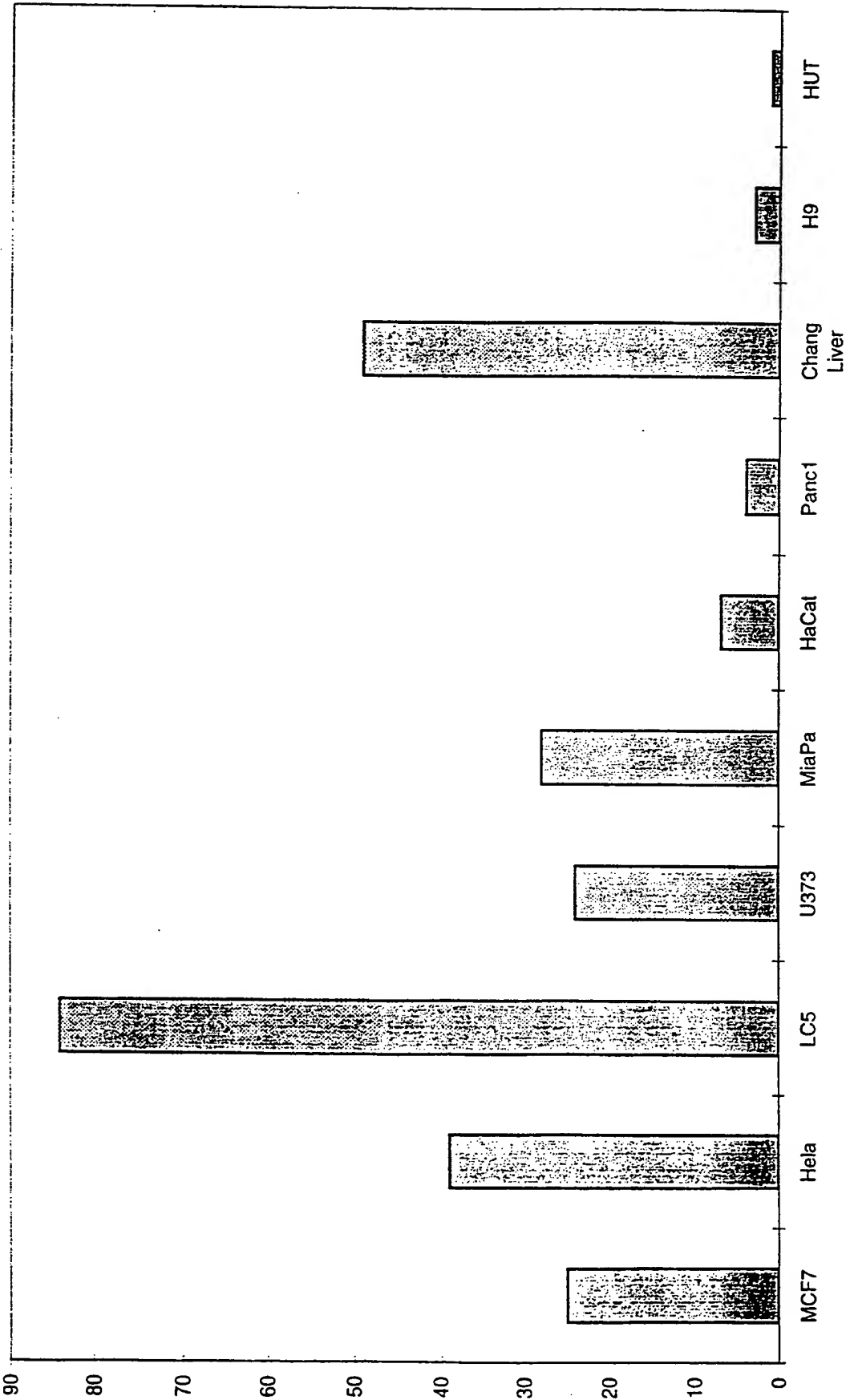


Fig.1: RT-PCR strategy to isolate U3/R-regions of transcribed HERVs

6/29

HERV-H-H6

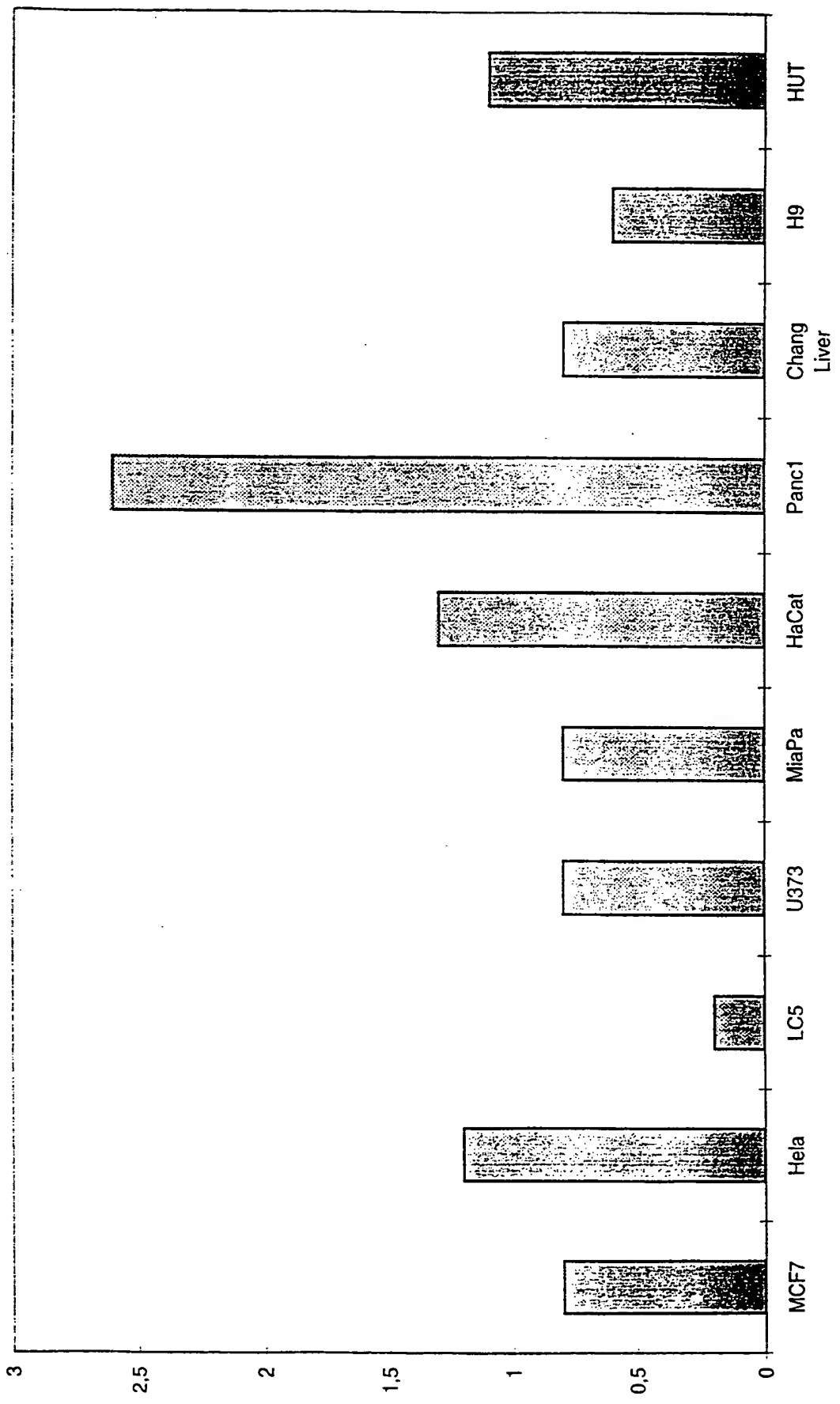
Abb.2a)



7/29

HERVE

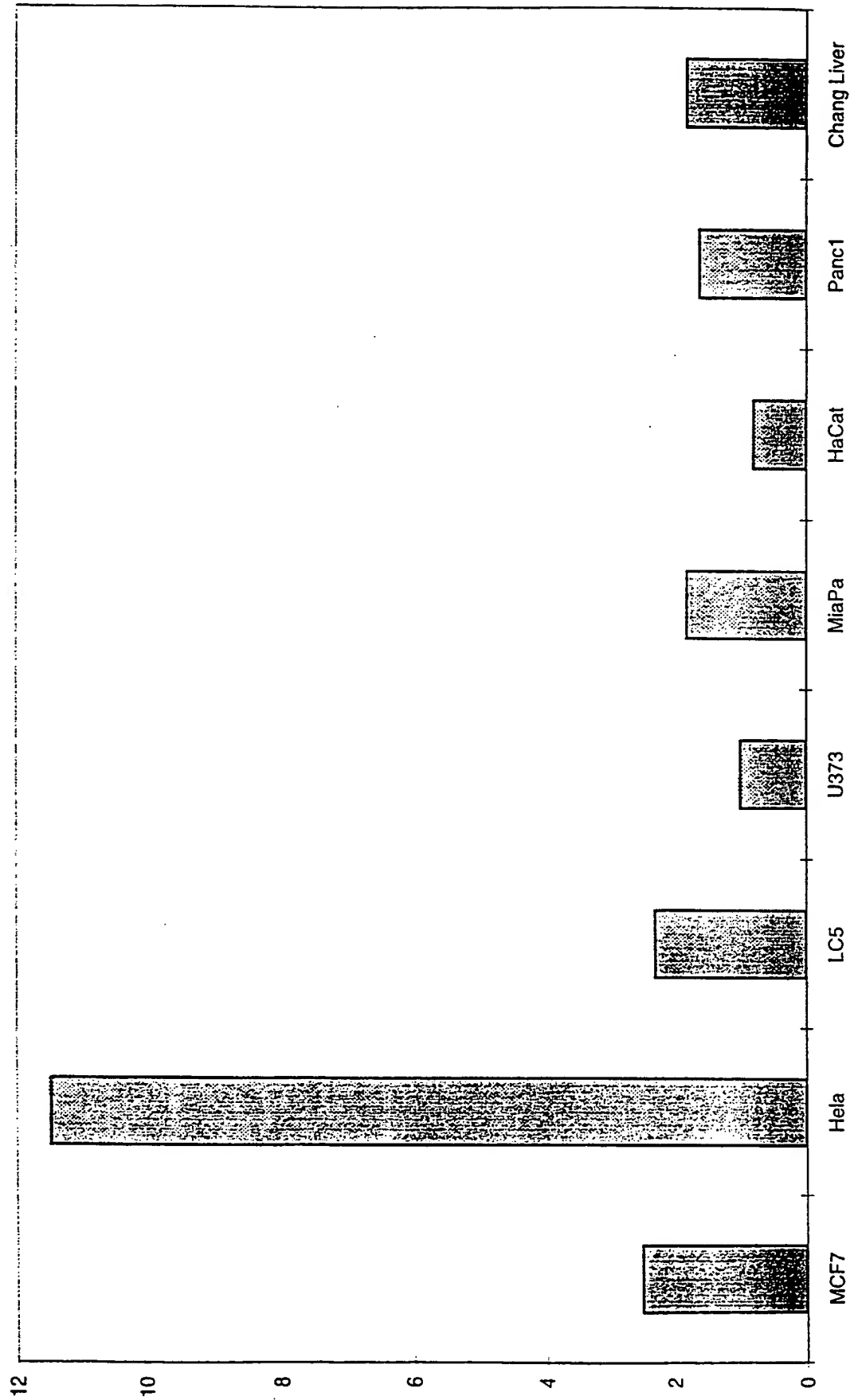
Abb.2b)



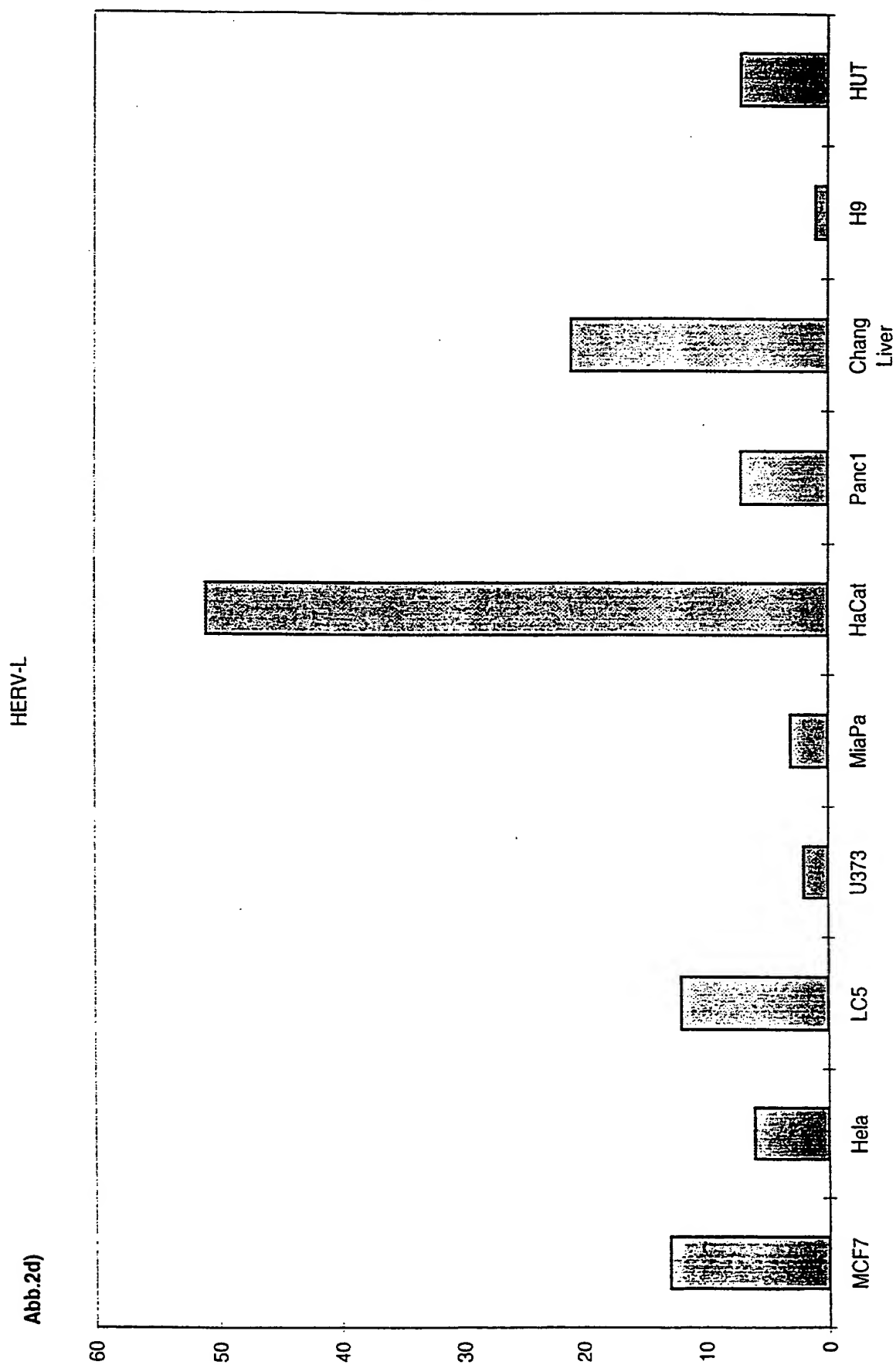
8/29

HERV-Kp167

Abb.2c)



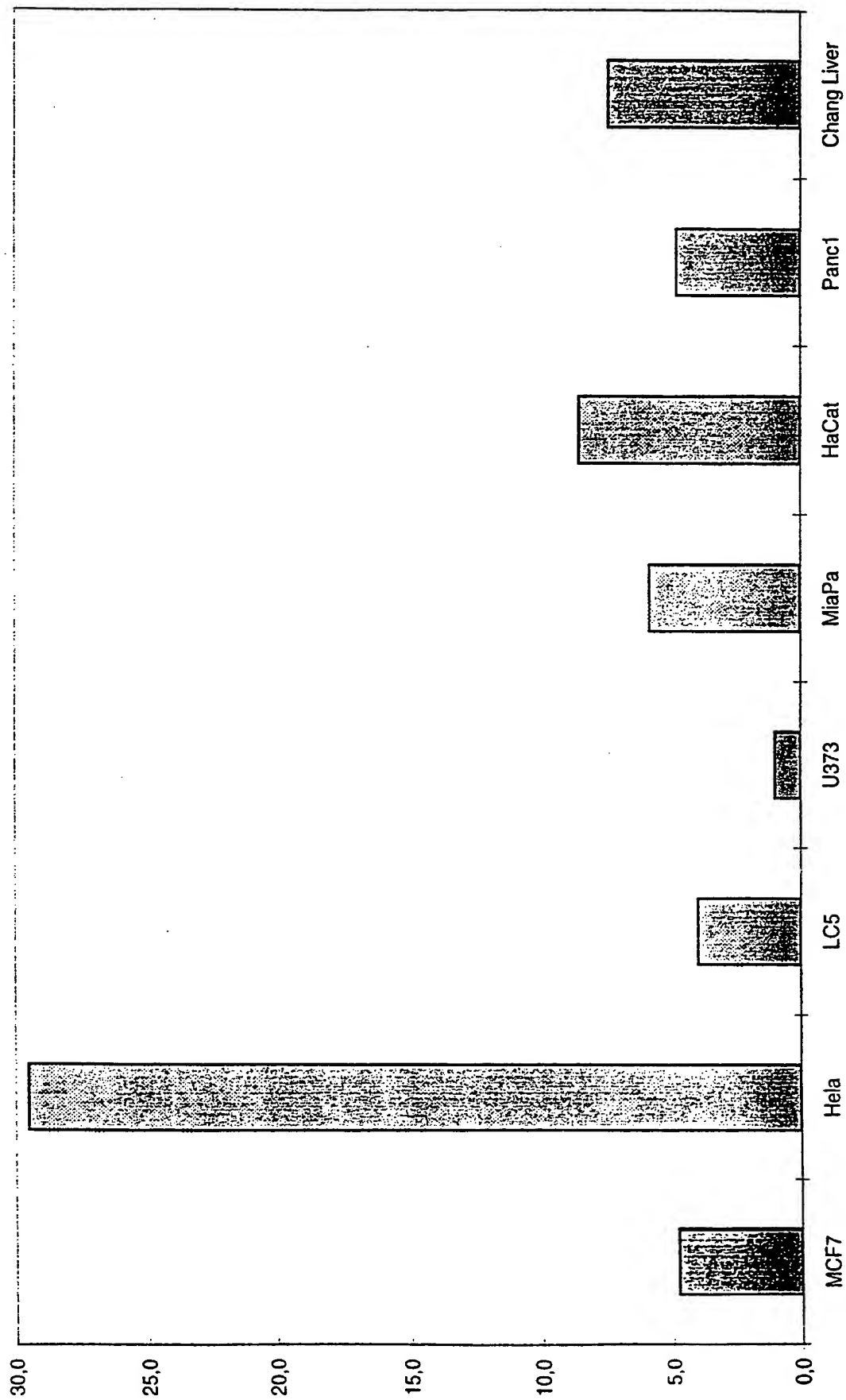
9/29



10/29

HERV-K-T47D

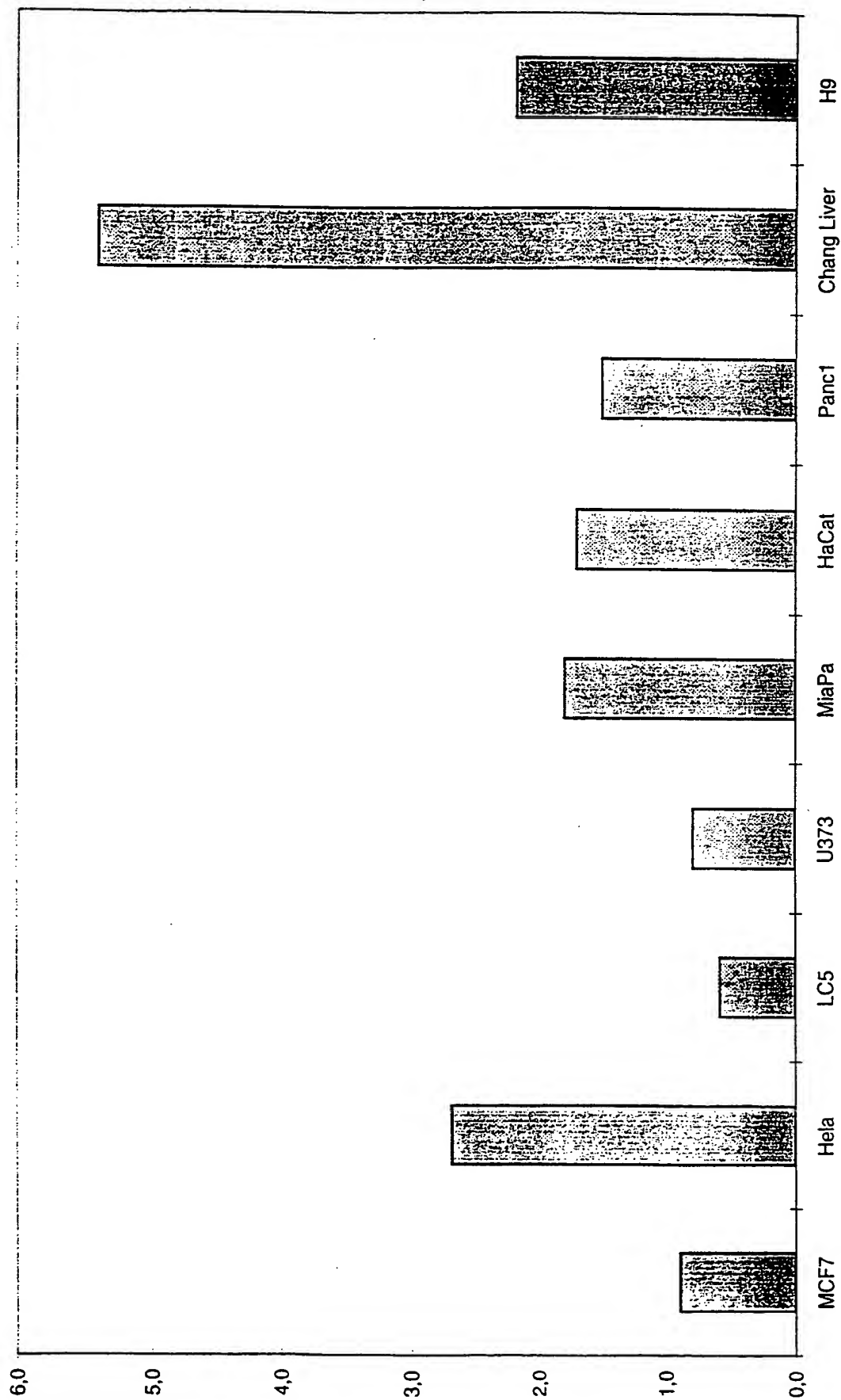
Abb.2e)



11/29

HERV-T

Abb.2f)



12/29

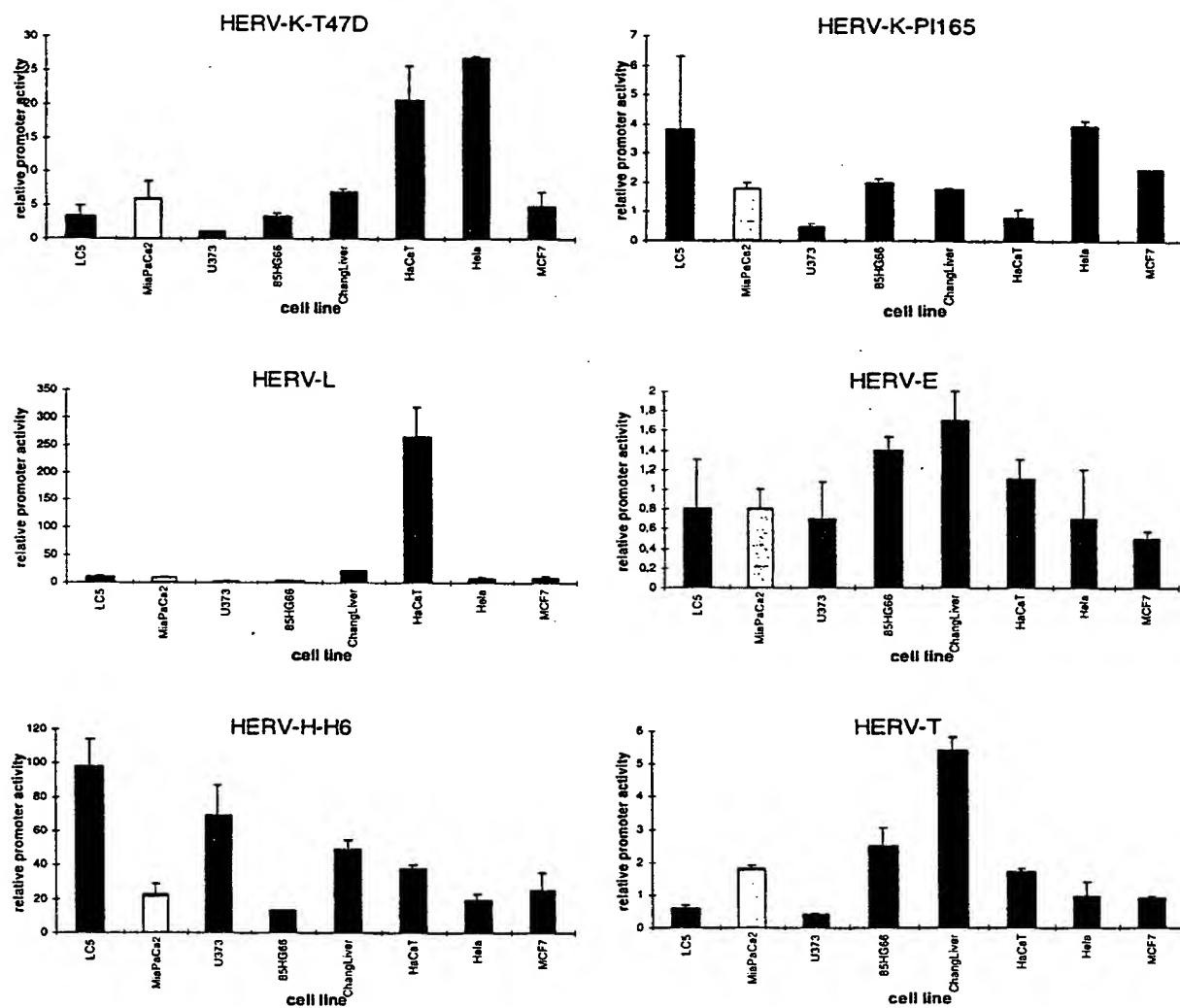
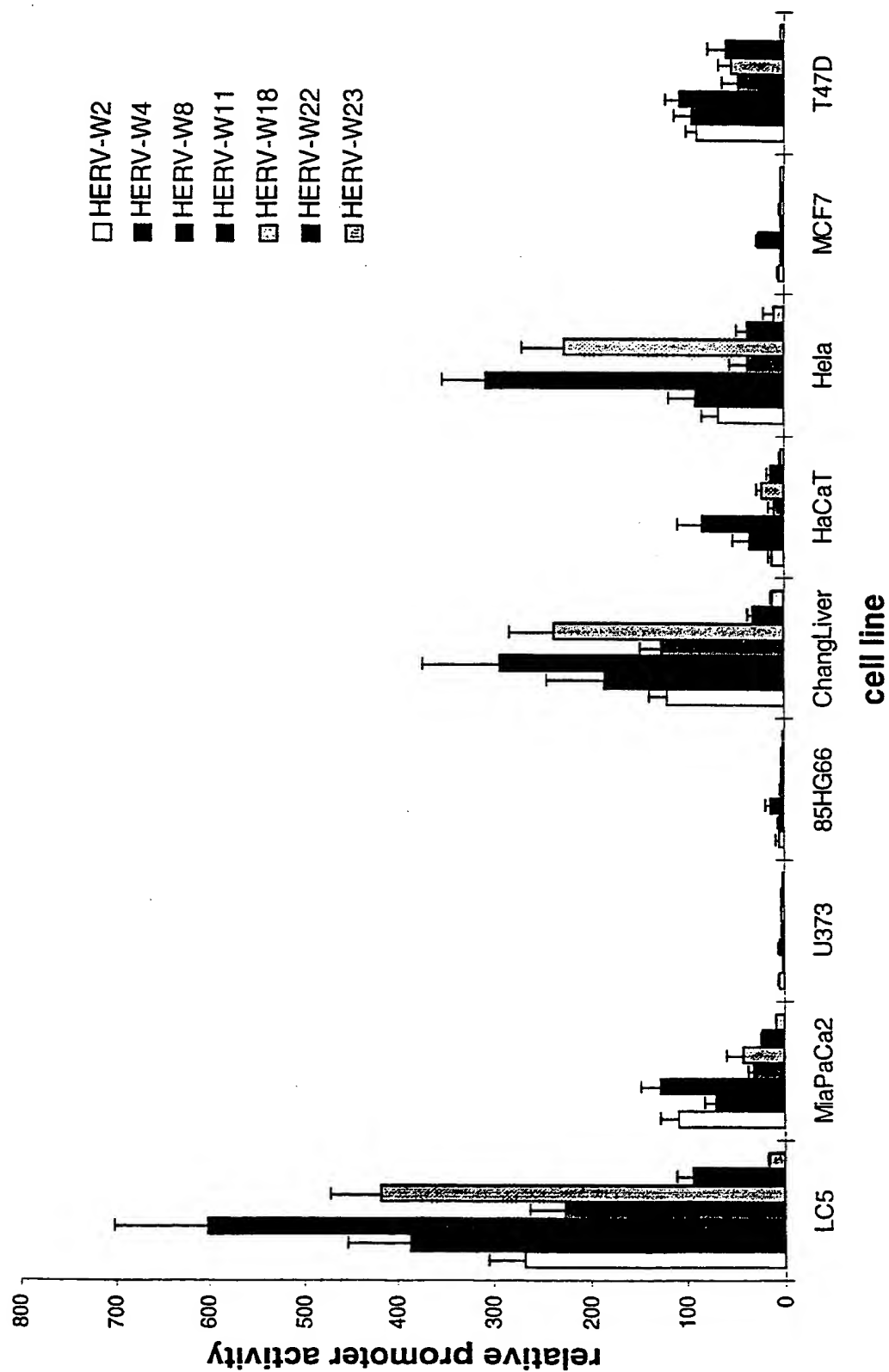


Abb. 2g: relative promoter activity of different HERV-LTRs in different cell lines

14/29

Fig. 3b



15/29

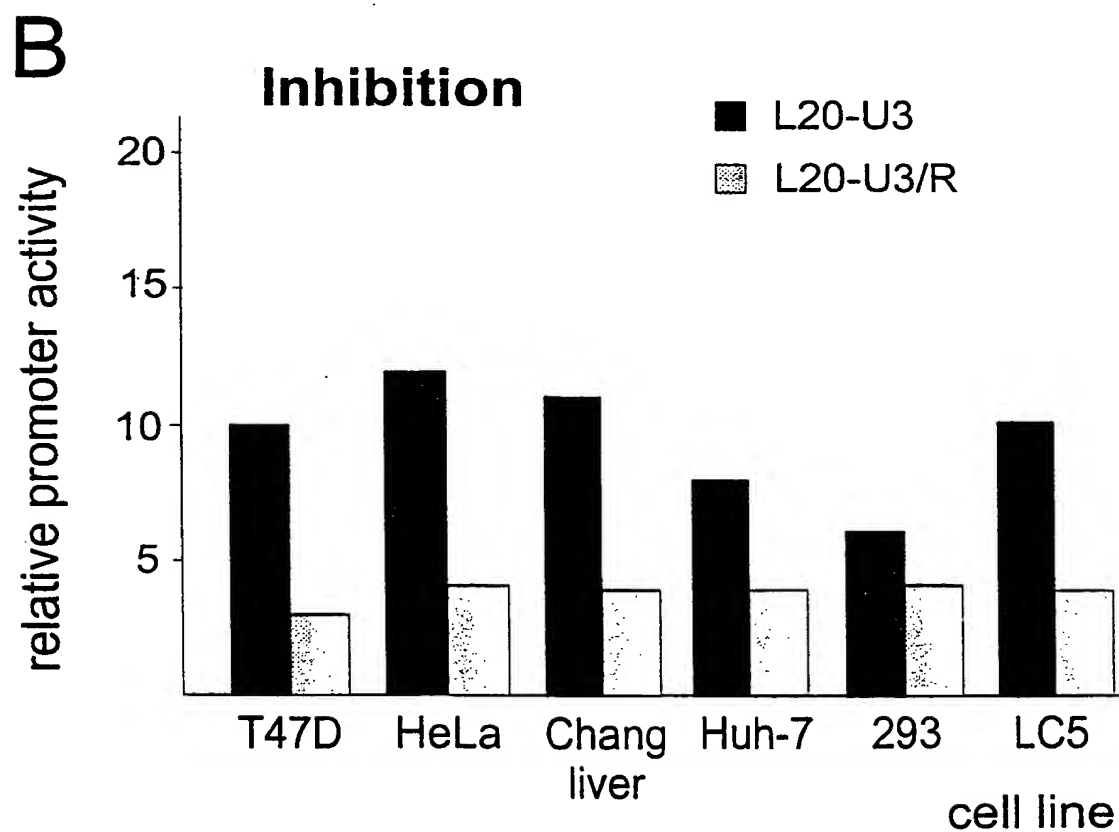
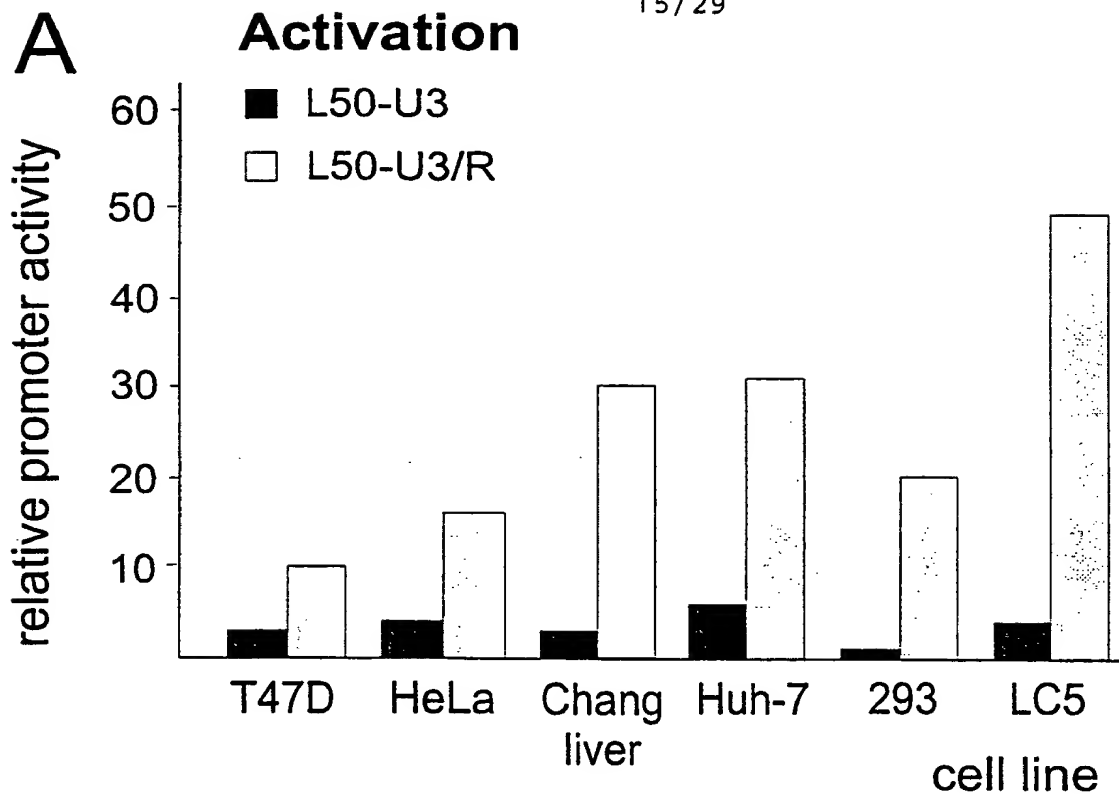


Fig. 4: LTR-R region modulates promoter activity of HERV-K-T47D related LTRs

16/29

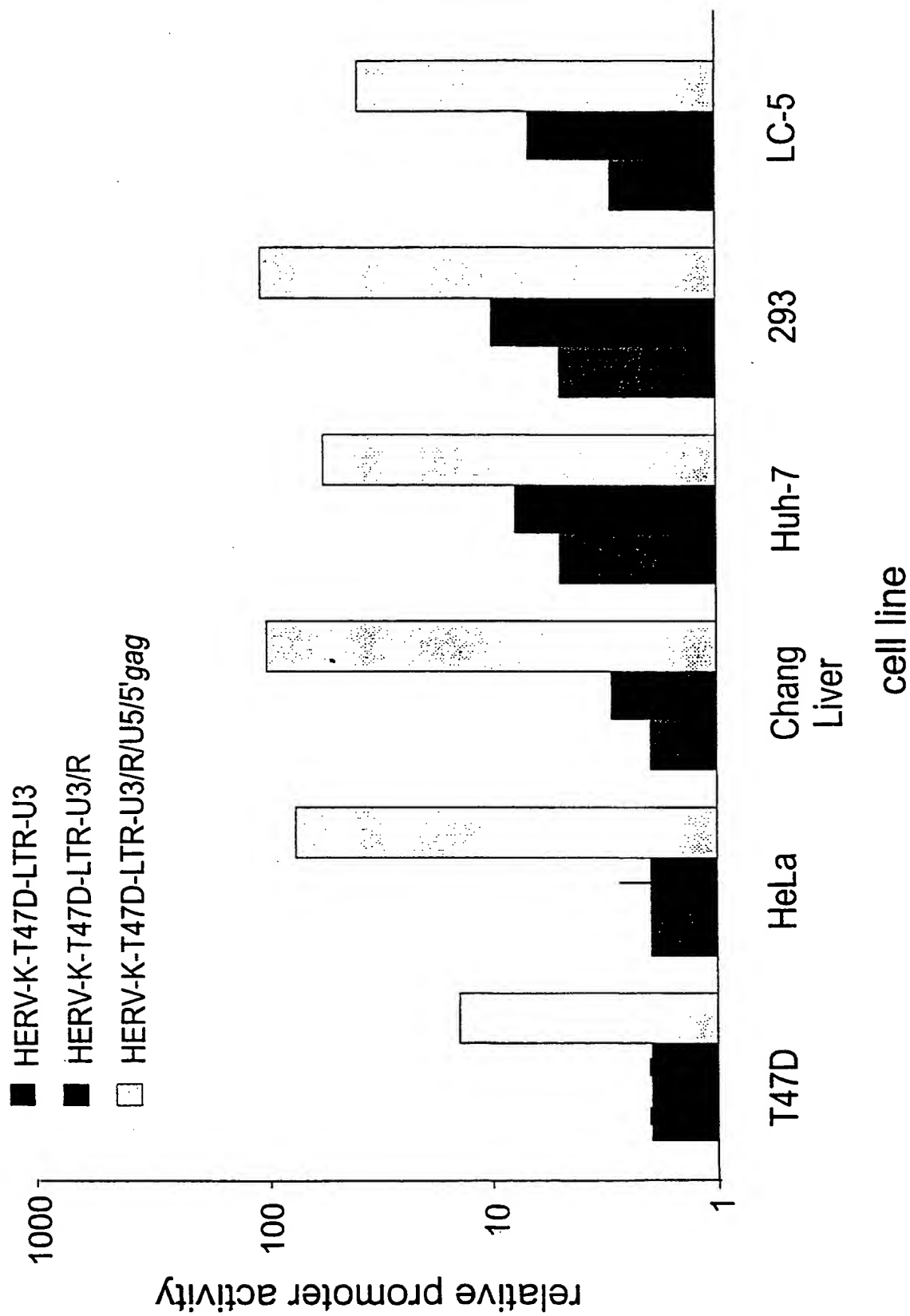


Fig. 5: Sequences downstream of LTR-R modulate promoter activity of HERV-K-T47D related LTRs

18/29

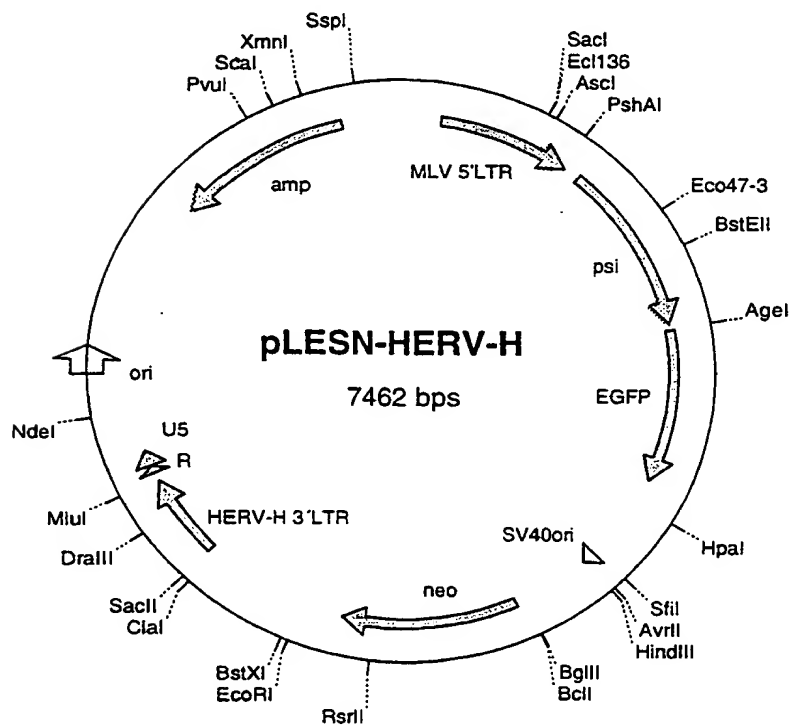
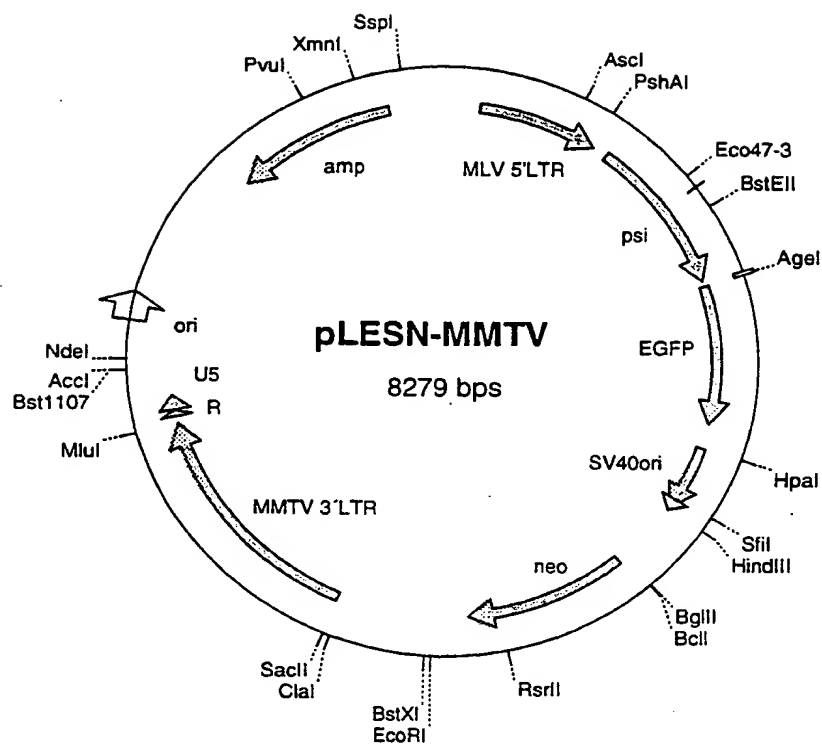
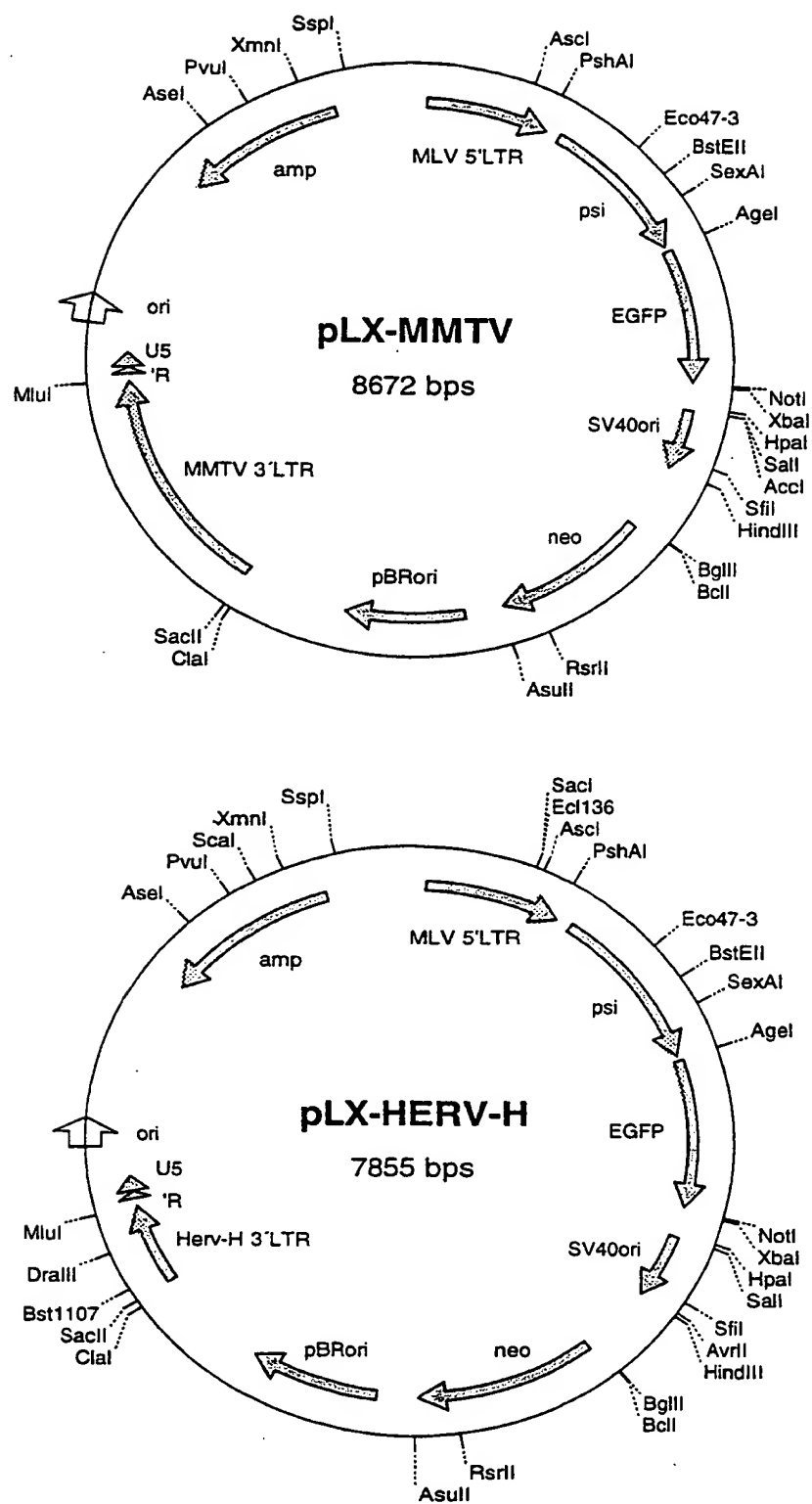


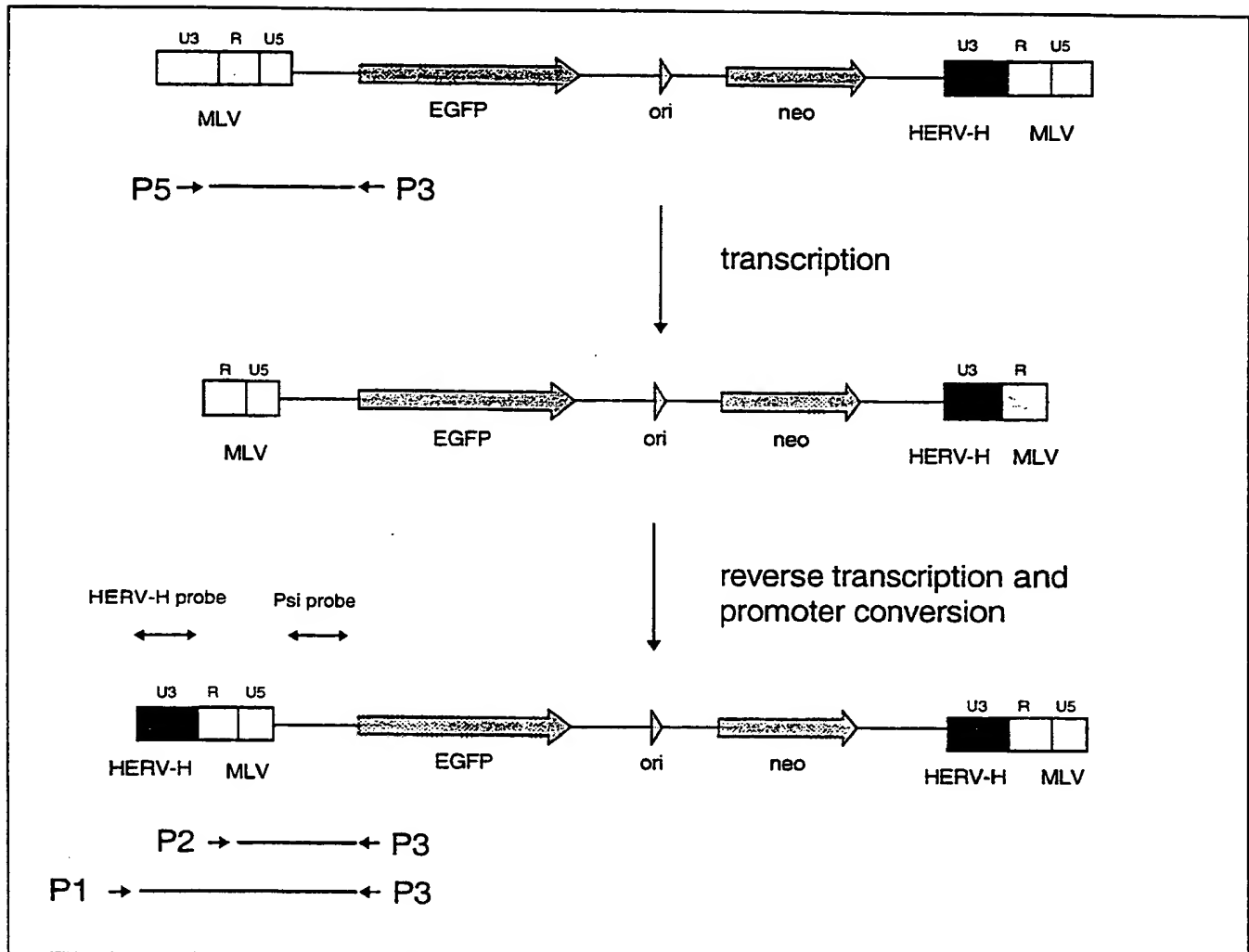
Fig.7: Retroviral ProCon vectors pLESN-MMTV and pLESN-HERV-H

19/29

**Fig.8:** Retroviral ProCon vectors pLX-MMTV and pLX-HERV-H

a)

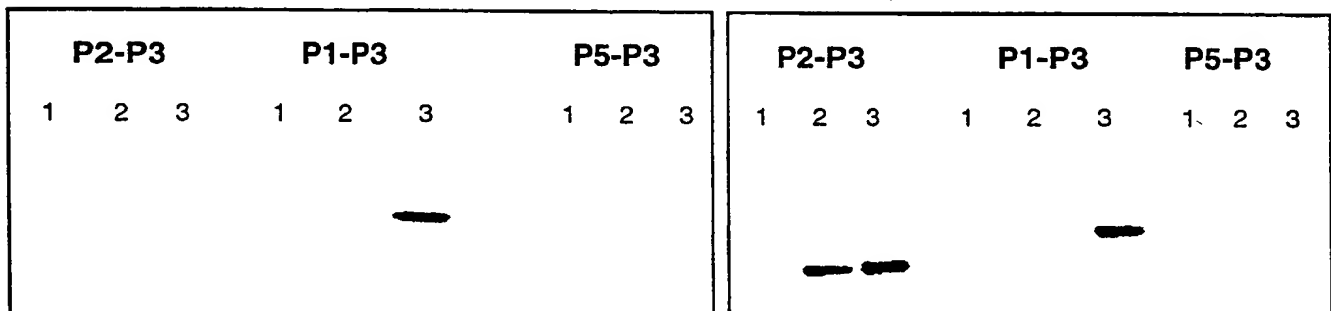
20/29



b)

HERV-H probe

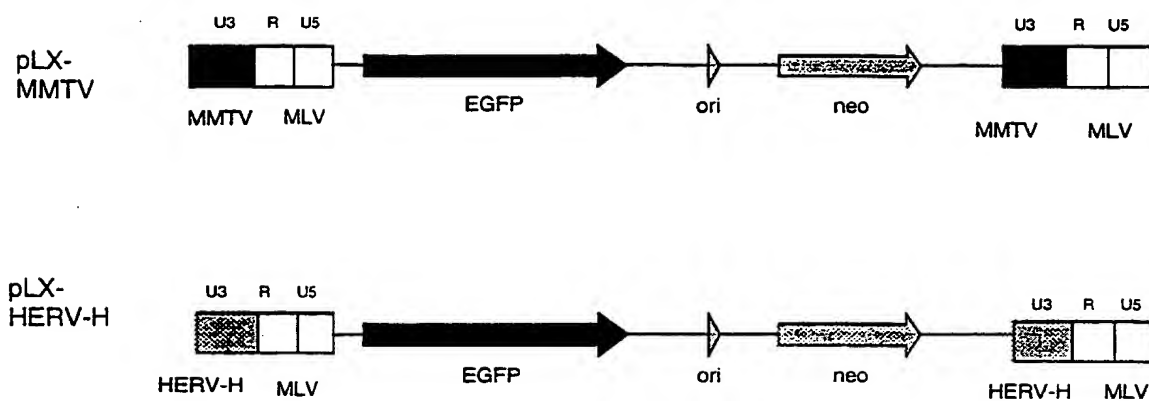
Psi probe

**Fig. 9:** a) Promoter conversion of the hybrid ProCon vectors

b) Demonstration of the correct promoter conversion with PCR and hybridization with a HERV-H and a psi probe (1:CK; 2:CK-pLX-MMTV; 3:CK-pLX-HERV-H)

21/29

a)



b)

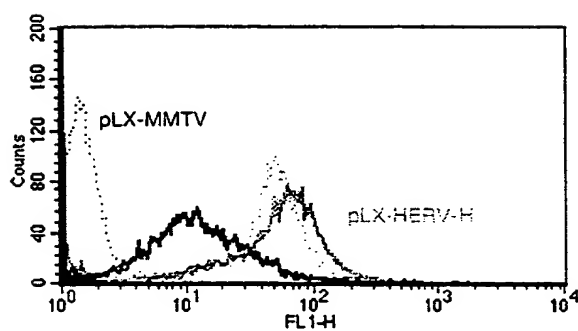
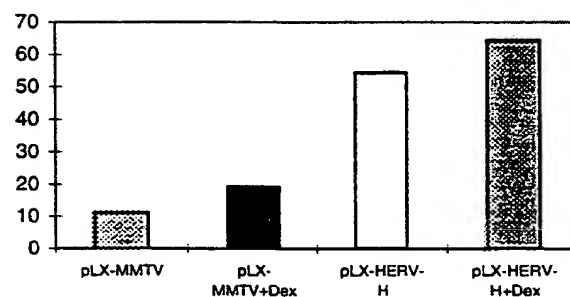
FACS-analyses**Mean fluorescence**

Fig.10: a) organization of the two ProCon vectors pLX-MMTV and pLX-HERV-H
 b) promoter activity of the HERV-H LTR in comparison to the MMTV-LTR by infection of CrfK cells

Appendix

A. HERV-H LTR sequences

	1				50
HERV-H L31	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCTAAGCCAT	CATATCCCCT	GTGACCTGCA
HERV-H HCM2	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCCAGGCCAT	CGCATCCCCT	GTGACTTGCA
HERV-H 19	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCTAAGCCAT	CATATCCCCT	GCGACCTGCA
HERV-H MP20	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCTAAGCCAT	CATATCCCCT	GTGACCTGCA
HERV-H CM3	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCCAAGCCAT	CGCATCCCCT	GTGACTTGCA
HERV-H MC16	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCC.....	TGCA
HERV-H CM1	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCCAAGCCAT	CGCATCCCCT	GTGACTTGCA
HERV-H MP23	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCCAAGCCAT	CGCATCCCCT	GTGACTTGCA
HERV-H H13	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCTAAGCCAT	CATATCCCCA	GGGACCTGCA
HERV-H H1	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCTAAGCCAT	CAAATCCCCT	GTGACCTGCA
HERV-H HU8	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCTAAGCCAT	CATATCCC..	GTGACCTGCA
HERV-H PA7	TGTCAGGCCT	CTGAGCCCCA	GCTAAGCCAT	CAAATCCCCT	GTGACCTACA
	51				100
HERV-H L31	CGTATACATC	CAGATAGCC..TGAAG	CAACTG....
HERV-H HCM2	CGTATACATC	CAGATGGCC..TAAAG	TAAGTGAAGATCCA
HERV-H 19	CATATACATC	CAGATGGCC..TGAAG	TAAGTGAAGAATCA
HERV-H MP20	CGTACACATC	CAGATGGCCG	GTTCTGCTT	TAAGTGAAGA	CATTCCACCA
HERV-H CM3	CGTGTATGCC	CAGATGGCC..TGAAG	TAAGTGAAGAATCA
HERV-H MC16	CGTATACATC	CAGATG....AAG	CAAGTGAAGAATCA
HERV-H CM1	CGTATACGCC	CAGATGGCC..TGAAG	TAAGTGAAGAATCA
HERV-H MP23	CGTATACGCC	CAGATGGCC..TGAAG	TAAGTGAAGAATCA
HERV-H H13	CGTATACATC	CAGATGGCC..TGAAG	CAAGTGAAGATCCA
HERV-H H1	CGTGTACATC	CAGATGACC..TGAAG	CAAGTGAAGATCCA
HERV-H HU8	..TATACATC	CAGATGGCC..TGAAG	CAAGTGAAGATCCA
HERV-H PA7	CGTGTACATC	CAGATGACC..TGAAG	CAAGTGAAGATCCA
	101				150
HERV-H L31T	AAAAATATCC	TTAACTGATG	ACA.....	..TTCCAATA
HERV-H HCM2	CAAAAGAAGT	AAAAACAGCC	TTAACTGATG	ACA.....	..TTCCAACA
HERV-H 19	CAAAAGAAGT	GAAAATGGCC	TGTTCC....
HERV-H MP20	CGAAAGAAGT	GAAAATGACC	TGTTCC....
HERV-H CM3	CAAAAGAAGT	GAAAAGGCC	TGCCCC....
HERV-H MC16	CAAAAGAAGT	GAAAATGGCC	GGTTCC....
HERV-H CM1	CAAAAGAAGT	GAAAAGGCC	TGCCCCGCTT	TAAGTGAAGA	CATTCCACCA
HERV-H MP23	CAAAAGAAGT	GAAAAGGCC	TGCCCCGCTT	TAAGTGAAGA	CATTCCACCA
HERV-H H13	CAAAAGAAGT	GAAAATAGCC	TTAACTGATG	ACA.....	..TTCCACCA
HERV-H H1	CAAAAGAAGT	GAAAGTAGCC	TTAACTGATG	ACA.....	..TTCCACCA
HERV-H HU8	CAAAAGAAGT	GAAAATAGCC	TTAACTGATG	ACA.....	..TTCCACCA
HERV-H PA7	CAAAAGAAGT	GAAAGTAGCC	TTAACTGATG	ACA.....	..TTCCACCA
	151				200
HERV-H L31	TTGTGATTG	TTTCTGCCCT	ACCCTGACTG	ATCAATGTGC	TTTGTAAATCT
HERV-H HCM2	TTGTGATTG	TTTCTGCCCT	ACCCTAAGCT	ATAAATGTAC	TTTGTAAATCT
HERV-H 19T	GCCTTAACTG	ATGACATTAC	CTTGTGAAAT
HERV-H MP20T	GCCTTAACTG	ATGACATTGT	CTTGTGAAAT
HERV-H CM3T	ACCTTAACTG	AGTGATTAAC	CCCATGAATT
HERV-H MC16T	GCCTTAACTG	ATGACATTAC	CTTGTGAAAT
HERV-H CM1	TGGTGATTG	TTCTTGCCCC	ACCTTAACTG	AGTGATTAAC	CCTGTGAATT
HERV-H MP23	TGGTGATTG	TTCTTGCCCC	ACCTTAACTG	AGTGATTAAC	CCTGTGAATT
HERV-H H13	TTGTGATTG	TTTCTGCCCT	ATCCTAAGCT	ATCAATGTAC	TTTGTAAATCT
HERV-H H1	TTGTGATTG	TTTCTGCCCT	ACGCTAAGCT	AT.....AC	CATATATTCT
HERV-H HU8	TTGTGATTG	TTTCTGCCCT	ACGCTAAGCT	AT.....AC	CATATATTCT
HERV-H PA7	TTGTGATTG	TTTCTGCCCT	ACGCTAAGCT	AT.....AC	CATATATTCT
	201				250
HERV-H L31	CCCCCACCCT	TCAGAAGGCT	CTTTGTAATC	CTCCCCACCC	TTGAGAATGG
HERV-H HCM2	CCCCCACCCT	TAAGAAGGTC	CTTTGTAATT	CTCCCCACCC	TTGAGAGTGT
HERV-H 19	TCCTTCTCCT	GGCTCATCCT	GGCTCAAAAG	CTC...CCGA	CTGAG....C
HERV-H MP20	TCCTTCTCCT	GGCTCATCCT	GGCTCAAAAG	CTC...CCGA	CTGAG....C
HERV-H CM3	TCCTTCTCCT	GGCTCAG...AAG	CTC...CCGA	CTGAG....C
HERV-H MC16	TCCTTCTCCT	GGCTCAG...AAG	CTC...CCGA	CTGAG....C

23/29

HERV-H CM1	TGCTTCTCCT	GGCTCAG...AAG	CTC..CCCCA	CTGAG....C
HERV-H MP23	TGCTTCTCCT	GGCTCAG...AAG	CTC..CCCCA	CTGAG....C
HERV-H H13	CTCCCACCCT	TAAGAAGGTT	CTTTGTAATT	CTCCCCACCC	TTGAGAGTGT
HERV-H H1	TCCCC.....CGCCC	TTGAGAATGT
HERV-H HU8	TCCCC.....CGCCC	TTGAGAATGT
HERV-H PA7	TCCCC.....CGCCC	TTGAGAATGT

	251				300
HERV-H L31	ACTTGGTGAG	ATCCACCCCC	TGCCTGCAAA	GCATTGCCCC	TAACTCCACC
HERV-H HCM2	ACTTTGTGAG	ATCCACACCT	GCCCACCAGA	GAACAAACCC	CCTTTGACTG
HERV-H 19	ACCTTGTGAC	CCCTGCCTCT	GCCCGCCAGA	GAGCAACCCC	CTCTTGACTG
HERV-H MP20	ACATTGTGAC	CCCCACTCCT	GCCCGCCAGA	GAACAGCCCC	CT.TTGACTG
HERV-H CM3	ACCTTGTGAC	CCCTGCCCCCT	GCCCACCAGA	GAACAAACCC	CT.TTGACTG
HERV-H MC16	ACCTTGTGAC	CCCCACTCCT	GCCCGCCAGA	GAACAAACCC	CT.TTGACTG
HERV-H CM1	ACCTTGTGAC	CCCCGCCCCCT	GCCCACCAGA	GAACAAACCC	CT.TTGACTG
HERV-H MP23	ACCTTGTGAC	CCCCGCCCCCT	GCCCACCAGA	GAACAGACCC	CT.TTGACTG
HERV-H H13	ACTTTGTGAG	ATCCACCCCC	TGCCGGCAAA	ACATTGCTCC	TAACCCAACC
HERV-H H1	ACTTTGTA..C
HERV-H HU8	ACTTTGTA..C
HERV-H PA7	ACTTTGTA..C

	301				350
HERV-H L31	GCCTGTCCCA	AAACCTATGA	GAA.CTAATG	ATA.....	ATCCC.ACCA
HERV-H HCM2	TAATTTTCCA	TTACCTTCCC	TAATCCTATA	AAACGGCCCC	ACCCC.ATCT
HERV-H 19	TAATTTTCCCT	TTACCTACCT	AAATCCTATA	AAATGGCCCC	ACTCCTATCT
HERV-H MP20	TAATTTTCCCT	TTATCTACCC	AAATCCTATA	AAACAGCCCC	ACCTTTATCT
HERV-H CM3	TAATTTTCCA	TTACTTTCCC	AAATCCTATA	AAACGGCCCC	ACCCCTATCT
HERV-H MC16	TAATTTTCCA	CTGCCCCGCC	AAACCTATA	AAACGGTCCC	ACCCC.ATCT
HERV-H CM1	TAATTTTCCA	TTACCTTCCC	AAATCCTATA	AAACGGCCCC	ACCCCTATCT
HERV-H MP23	TAATTTTCCA	TTACCTTCCC	AAATCCTATA	AAACGGCCCC	ACCCCTATCT
HERV-H H13	GCCTA.CCCC	AAACCTGTAA	GAA.CTAATG	ATA.....	ATCC..ACCA
HERV-H H1	ACCTATCCC.	AAACCTATAA	GAA.CTAATG	ATA.....	ATCC..ACCA
HERV-H HU8	ACCTATCCC.	AAACCTATAA	GAA.CTAATG	ATA.....	ATCC..ACCA
HERV-H PA7	ACCTATCCC.	AAACCTATAA	GAA.CTAATG	ATA.....	ATCCT.ACCA

	351				400
HERV-H L31	CACTTTGCTG	ACTCTCTTTC	C...AGACTC	AGCCCGGCTG	CACCCAGGTG
HERV-H HCM2	CCCTTTGCTG	ACTCTCTTTT	C...GGACTC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG
HERV-H 19	CCCTTCGCTG	ACTCTCTTTT	C...GGACTC	AGCCCGCCTG	TACCCAGGTG
HERV-H MP20	CCCTTGGCTG	ACTCTCTTTT	C...GGACTC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG
HERV-H CM3	CCCTTCGCTG	ACTCTCTTTT	C...GGACTC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG
HERV-H MC16	CCCTTCCCTG	ACTCTCTTTT	CTTCGGACTC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG
HERV-H CM1	CCCTTCGCTG	ACTCTCTTTT	C...GGACTC	AGCCCGCCTG	CCCCCAGGTG
HERV-H MP23	CCCTTCGCTG	ACTCTCTTTT	C...GGACTC	AGCCCGCCTG	CCCCCAGGTG
HERV-H H13	CCCTTTGCTG	ACTC..TTTT	C...AGAATC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG
HERV-H H1	CCCTTTGCTG	ACTCTCTTTT	T...GGACTC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG
HERV-H HU8	CCCTTTGCTG	ACTCTCTTTT	T...GGACTC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG
HERV-H PA7	CCCTTTGCTG	ACTCTCTTTT	T...GGACTC	AGCCCGCCTG	CACCCAGGTG

	401		425
HERV-H L31	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H HCM2	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H 19	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H MP20	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H CM3	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H MC16	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H CM1	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H MP23	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H H13	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H H1	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H HU8	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT
HERV-H PA7	AAATAAACAG	CCATGTTGCT	CACAT

24/29

B. HERV-W LTR sequences

	1				50
HERV-T47D-W2	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTT	CCTAGGCCGA
HERV-T47D-W4	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTT	CCTAGGCCGA
HERV-T47D-W5	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	ACCTGGATTT	CCTAGGCCGA
HERV-W1	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTT	CCTAGGCCAA
HERV-W10	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTC	CCTAGGCCGA
HERV-W11	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGTTGGATTT	CCTAGGCTGG
HERV-W18	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGTTGGATTT	CCTAGGCCGG
HERV-W2	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTT	CCTAGGCCAA
HERV-W22	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTT	CCTAGGCTGA
HERV-W23	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTT	CCTAGGCTGA
HERV-W4	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGTTGGATTT	CCTAGGCTGG
HERV-W5	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	ACCTGGATTT	CCTAGGCCAA
HERV-W6	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AGACAGGACT	AGCTGGATTT	CCTAGGCCAA
HERV-W8	TGTTGAGATG	GGGGACTGAG	AAACAGGACT	AGCAGGATTT	CCTAGGCCGA
	51				100
HERV-T47D-W2	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACCGCATCC	ACCTTTAAAC
HERV-T47D-W4	CTAAGAATTC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACCGCATCC	ATCTTTAAAC
HERV-T47D-W5	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACCACATCC	ACCTTTAAAC
HERV-W1	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACTACACCC	ACCTTTAAAC
HERV-W10	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACCACATCC	ACCTTTAAAC
HERV-W11	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAATT	GACCACGTCC	ACCTTTAAAC
HERV-W18	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAATT	GACCACGTCC	ACCTTTAAAC
HERV-W2	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACTACACCC	ACCTTTAAAC
HERV-W22	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACCGCATCC	ATCTTTAAAC
HERV-W23	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACTACACCC	ACCTTTAAAC
HERV-W4	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAATT	GACCACGTCC	ACCTTTAAAC
HERV-W5	CTAAGAATCT	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACCACATCC	ACCTTTAAAC
HERV-W6	CTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	CTGGGAAGGT	GACTACACCC	ACCTTTAAAC
HERV-W8	TTAAGAATCC	CTAAGCCTAG	ATGGGAAGTT	GACCACATCC	ACCTTTAAAC
	101				150
HERV-T47D-W2	ACGGGGCTTG	CAACTTAGCT	CACACCCAAC	CAATCAGGTA	GTAAAGAGGG
HERV-T47D-W4	ATGGGGCTTG	CAACTTAACT	CATATCTGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-T47D-W5	ACAGGGCTTG	CAACTTAGCT	CACACTTGAC	CAGTCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-W1	ATGGGGCTTG	CAACTTAGCT	CACACCCAAC	CAATCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-W10	ACGGGGCTTG	CAACTTAGCT	CATACCCAAC	AAATCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-W11	ACGGGGCTTG	CAATTTAGCT	CACACCCGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGGGAG
HERV-W18	ACGGGGCTTG	CAATTTAGCT	CACACCCGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGGGAG
HERV-W2	ACTAGGCTTG	CAACTTAGCT	CACACCCGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-W22	ATGGGGCTTG	CAACTTAACT	CATATCTGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-W23	ACTAGGCTTG	CAACTTAGCT	CACACCCGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-W4	ACGGGGCTTG	CAATTTAGCT	CACACCCGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGGGAG
HERV-W5	ACAGGGCTTG	CAACTTAGCT	CACACCCGAC	CCATCAGGTA	AGAAAGAGAG
HERV-W6	ACTAGGCTTG	CAACTTAGCT	CACACCCGAC	CAATCAGGTA	GTAAAGAGAG
HERV-W8	ACGGGGCTTG	CAACTCAGCT	CACACCCGAC	CCATCAGGTA	AGAAAGAGAG
	151				200
HERV-T47D-W2	CTCACTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAGACAG	GAGGTAAAGA	AATAGCCAAT
HERV-T47D-W4	CTCACTAAAA	TGCTAATTAG	GCTAAAACAG	GAGGCAAAGA	AGTAGCCAAT
HERV-T47D-W5	CTCACTAAAA	TGCTAATTAG	GCTAAAACAG	GAGGTAAAGA	AATAGCCAAT
HERV-W1	CTTGCTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAAACAG	GAGGTAAAGA	AATAGCCAGT
HERV-W10	CTCACTAAAA	TACTGATTAG	GCGAAAACAG	GAGGTAAGGA	AACAGCCAGT
HERV-W11	CTCACTAAAA	TGCTAATTAG	GGAAAACAG	GAGGTAAAGA	AGTAGCCAAT
HERV-W18	CTCACTAAAA	TGCTAATTAG	GGAAAACAG	GAGGTAAAGA	AGTAGCCAAT
HERV-W2	CTTGCTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAAACAG	GAGGTAGAGA	AATAGCCAAT
HERV-W22	CTTGCTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAAACAG	GAGGTAAAGA	AATAGCCAGT
HERV-W23	CTTGCTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAAACAG	GAGGTAAAGA	AATAGCCAGT
HERV-W4	CTCACTAAAA	TGCTAATTAG	GGAAAACAG	GAGGTAAAGA	AGTAGCCAAT
HERV-W5	CCCGCTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAAACAG	GAGGTAAAGA	AATAGTCAAT
HERV-W6	CTTGCTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAAACAG	GAGGTAAAGA	AATAGCCAGT
HERV-W8	CCCGCTAAAA	TGCTAATTAG	GCAAAAACAG	GAGGTAAAGA	AATAGCCAAT

25/29

	201				250
HERV-T47D-W2	CATCTATTGC	CTGAGAGCAC	AGCAGGAGGG	ACAATGATCG	GGATATAAAC
HERV-T47D-W4	CATCTGTTGC	CTGACAGCAC	AGCAGGAGGG	ACAATGATCG	GGATATAAAC
HERV-T47D-W5	CATCTATCAC	CTGAGAGCAC	AGTGGGAGGG	ACAATGATCG	GCATA TAAAC
HERV-W1	CATCTATCGC	CTGACAGCAC	AAGGGGCGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W10	CATCTATCGC	CTGACAGCAC	AAGGGGCGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W11	CATCTATCGC	CTGAGAGCAC	AACAGGAGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W18	CATCTATCGC	CTGAGAGCAC	AACAGGAGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W2	CATCTATCGC	CTGAGAGCAC	AGCAGGAGGG	ACAATGATCC	GGATATAAAC
HERV-W22	CATCTATCGC	CTGACAGCAC	AAGGGGCGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W23	CATCTATCGC	CTGACAGCAC	AAGGGGCGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W4	CATCTATCGC	CTGAGAGCAC	AACAGGAGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W5	CATCTATTGC	CTGAGAGCAC	AGCGGGAGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W6	CATCTATCGC	CTGACAGCAC	AAGGGGCGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC
HERV-W8	CATCTATTGC	CTGAGAGCAC	AGCGGGAGGG	ACAATGATCA	GGATATAAAC

	251				300
HERV-T47D-W2	CCAAGTCTTC	GAGCCGGCAA	TGGCTACCTT	CTTTGGGTCC	CCTCCCTTTG
HERV-T47D-W4	CCAGGCATTC	GAGCCAGCTA	CAGCTACCCT	CTTTGGGTCC	CCTCCCTTTG
HERV-T47D-W5	CCAGGCATTC	GAGCCAGCAA	CAGCAACCCC	CTTTGGG...
HERV-W1	TCAGGCATTC	AAGCCAGCAA	TGGCTACCCA	CTTTGGGTCC	CCTCCCATTG
HERV-W10	TCAGGCATTC	AAGCCAGCAA	TGGCTACCCA	CTTTGGGTCC	CCTCCCATTG
HERV-W11	CCAGGCATTC	AAGCCAGCGG	TGGCTACCCT	CTTTGGGTCC	CCTCCCTTTG
HERV-W18	CCAGGCATTC	AAGCCAGCGG	TGGCTACCCT	CTTTGGGTCC	CCTCCCTTTG
HERV-W2	CCAAGCATTC	GAGCCAGCAA	TGGCTACCCT	CTTTGTGTCC	CCTCCCTTTG
HERV-W22	TCAGGCATTC	AAGCCAGCAA	TGGCTACCCA	CTTTGGGTCC	CCTCCCATTG
HERV-W23	TCAGGCATTC	AAGCCAGCAA	TGGCTACCCA	CTTTGGGTCC	CCTCCCATTG
HERV-W4	CCAGGCATTC	AAGCCAGCGG	TGGCTACCCT	CTTTGGGTCC	CCTCCCTTTG
HERV-W5	CCAGGCATTC	GAGCCGGCAA	CGACTACCCT	CTTTGGGTCC	CCTCCCTTTG
HERV-W6	TCAGGCATTC	AAGCCAGCAA	TGGCTACCCA	CTTTGGGTCC	CCTCCCATTG
HERV-W8	CCAGGCATTC	GAGCCGGCAA	CGACTACCCT	CTTTGGGTCC	CCTCCCTTTG

	301				343
HERV-T47D-W2	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	C..
HERV-T47D-W4	TATGGGAGCT	CTGTCTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	C..
HERV-T47D-W5AGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	C..
HERV-W1	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W10	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W11	TATGGGAGCC	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W18	TATGGAAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W2	TATGGGAGCT	CTATTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W22	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W23	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W4	TATGGAAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W5	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W6	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA
HERV-W8	TATGGGAGCT	CTGTTTTTCAC	TCTATTAAAT	CTTGCAACTG	CAA

26/29

C. HERV-K LTR sequences

```

1.....50
HERV-K45 GCGACCGGT: GGATC:CCGG GCCCGCGG:T ACCGTCGACT :GCAGAATTC
HERV-K27 GCGACCGGT: GGATC:CCGG GCCCGCGG:T ACCGTCGACT :GCAGAATTC
HERV-K2 GCGACCGGT: GGATC:CCGG GCCCGCGG:T ACCGTCGACT :GCAGAATTC
HERV-K1 GCGACCGGT: GGATC:CCGG GCCCGCGG:T ACCGTCGACT :GCAGAATTC
HERV-K30 GTC CCACCTCCAG CCTAAGGCG GTTTTTCCT ATCTCAGTAG
HERV-K10 AGTAG

51.....100
HERV-K45 ATGGAGCATA CAATCGGGTT TTATACCGAG ACATTCCATT GCCCAGGGAC
HERV-K27 ATGGAGCATA CAATCGGGTT TTATACCGAG ACATTCCATT GCCCAGGGAC
HERV-K2 ATGGAGCATA CAATCGGGTT TTATACCGAG ACATTCCATT GCCCAGGGAC
HERV-K1 ATGGAGCATA CAATCGGGTT TTATACCGAG ACATTCCATT GCCCAGGGAC
HERV-K30 ATGGAGCATA CAATCGGGTT TTATACCGAG ACATTCCATT GCCCAGGGAC
HERV-K10 ATGGAGCATA CAATCGGGTT TTATACCGAG ACATTCCATT GCCCAGGGAC

101.....150
HERV-K45 AGGCAGGAGA CAGATGCCTT CCTCTTGCT CAACTGCAAG AGGCATTCTT
HERV-K27 AGGCAGGAGA CAGATGCCTT CCTCTTGCT CAACTGCAAG AGGCATTCTT
HERV-K2 AGGCAGGAGA CAGATGCCTT CCTCTTGCT CAACTGCAAG AGGCATTCTT
HERV-K1 AGGCAGGAGA CAGATGCCTT CCTCTTGCT CAACTGCAAG AGGCATTCTT
HERV-K30 AGGCAGGAGA CAGATGCCTT CCTCTTGCT CAACTGCAAG AGGCATTCTT
HERV-K10 AGGCAGGAGA CAGATGCCTT CCTCTTGCT CAACTGCAAG AGGCATTCTT

151.....200
HERV-K45 TCCTCTTATA CTAATCCTCC TCAGCACAGA CCCTTTACGG GTGTCGGGCT
HERV-K27 TCCTCTTATA CTAATCCTCC TCAGCACAGA CCCTTTACGG GTGTCGGGCT
HERV-K2 TCCTCTTATA CTAATCCTCC TCAGCACAGA CCCTTTACGG GTGTCGGGCT
HERV-K1 TCCTCTTATA CTAATCCTCC TCAGCACAGA CCCTTTACGG GTGTCGGGCT
HERV-K30 TCCTCTTATA CTAATCCTCC TCAGCACAGA CCCTTTACGG GTGTCGGGCT
HERV-K10 TCCTCTTTTA CTAATCCTCC TCAGCACAGA CCCTTTACAG GTGTCGGGCT

201.....250
HERV-K45 GGGGGACGGT CAGGTCTTTC CCTTCCCACG AGGCCATATT TCAGACTATC
HERV-K27 GGGGGACGGT CAGGTCTTTC CCTTCCCACG AGGCCATATT TCAGACTATC
HERV-K2 GGGGGATGGT CAGGTCTTTC CCTTCCCACG AGGCCATATT TCAGACTATC
HERV-K1 GGGGGACGGT CAGGTCTTTC CCTTCCCACG AGGCCATATT TCAGACTATC
HERV-K30 GGGGGACGGT CAGGTCTTTC CCTTCCCACG AGGCCATATT TCAGACTATC
HERV-K10 GGGGGACGGT CAGGTCTTTC CCTTCCCACG AGGCCATATT TCAGACTATC

251.....300
HERV-K45 ACATGGGGAG AAACCTTGGA CAATACCTGG CTTTCCTAGG CAGAGGTCCC
HERV-K27 ACATGGGGAG AAACCTTGGA CAATACCTGG CTTTCCTAGG CAGAGGTCCC
HERV-K2 ACATGGGAAG AAACCTTGGA CAATACCTGG CTTTCCTAGG CAGAGGTCCC
HERV-K1 ACATGGGGAG AAACCTTGGA CAATACCTGG CTTTCCTAGG CAGAGGTCCC
HERV-K30 ACATGGGGAG AAACCTTGGA CAATACCTGG CTTTCCTAGG CAGAGGTCCC
HERV-K10 ACATGGGGAG AAACCTTGGA CAATACCTGG CTTTCCTAGG CAGAGGTCCC

301.....350
HERV-K45 TCGGCCTTC CGCAGTTTTT GTGT:CCTGG GTACTTGAGA TTAGGGAGTG
HERV-K27 TCGGCCTTC CGCAGTTTTT GTGT:CCTGG GTACTTGAGA TTAGGGAGTG
HERV-K2 TCGGCCTTC CGCAGTTTTT GTGT:CCTGG GTACTTGAGA TTAGGGAGTG
HERV-K1 TCGGCCTTC CGCAGTTTTT GTGT:CCTGG GTACTTGAGA TTAGGGAGTG
HERV-K30 TCGGCCTTC CGCAGTTTTT GTGTCC:TGG GTACTTGAGA TTAGGGAGTG
HERV-K10 TCGGCCTTC TGCAGTTTTT GTGTCCCTGG GTACTTGAGA TTAGGGAGTG

351.....400
HERV-K45 GTGATGACTC TTAAGGAGCA TGCTGCCTTC AAGCATCTGT TTAACAAAGC
HERV-K27 GTGATGACTC TTAAGGAGCA TGCTGCCTTC AAGCATCTGT TTAACAAAGC
HERV-K2 GTGATGACTC TTAAGGAGCA TGCTGCCTTC AAGCATCTGT TTAACAAAGC
HERV-K1 GTGATGACTC TTAAGGAGCA TGCTGCCTTC AAGCATCTGT TTAACAAAGC
HERV-K30 GTGATGACTC TTAAGGAGCA TGCTGCCTTC AAGCATCTGT TTAACAAAGC
HERV-K10 GTGATGACTC TTAAGGAGCA TGCTGCCTTC AAGCATCTGT TTAACAAAGC

```

27/29

401.....450
HERV-K45 ACATCCTGCA CCGCCCTTAA TCCATTCAAC CCTGAGTTGA CACAGCACAC
HERV-K27 ACATCCTGCA CCGCCCTTAA TCCATTCAAC CCTGAGTTGA CACAGCACAC
HERV-K2 ACATCCTGCA CTGCCCTTAA TCCATTCAAC CCTGAGTTGA CACAGCGCAC
HERV-K1 ACATCCTGCA CCGCCCTTAA TCCATTCAAC CCTGAGTTGA CACAGCACAC
HERV-K30 ACATCCTGCA CCGCCCTTAA TCCATTCAAC CCTGAGTTGA CACAGCACAC
HERV-K10 ACATCCTGCA CCGCCCTTAA TCCATTCAAC CCTGAGTTGA CACAGCACAT

451.....550
HERV-K45 GTTTCAGAGA GCACGGGGTT GGGGGTAAGG TCATAGATTA ACAGAATCTC
HERV-K27 GTTTCAGAGA GCACGGGGTT GGGGGTAAGG TCATAGATTA ACAGAATCTC
HERV-K2 GTTTCAGAGA GCACGGGGTT GGGGGTAAGG TCATAGATTA ACAGAATCTC
HERV-K1 GTTTCAGAGA GCACGGGGTT GGGGGTAAGG TCATAGATTA ACAGAATCTC
HERV-K30 GTTTCAGAGA GCACGGGGTT GGGGGTAAGG TCATAGATTA ACAGAATCTC
HERV-K10 GTTTCAGAGA GCACGGGGTT GGGGGTAAGG TCATAGATTA ACAGAATCTC

501.....550
HERV-K45 AAGGCAGAAG AATTTTTCTT AACACATAAC AAAATGGAGT CTCCCATGTC
HERV-K27 AAGGCAGAAG AATTTTTCTT AACACATAAC AAAATGGAGT CTCCCATGTC
HERV-K2 AAGGCAGAAG AATTTTTCTT AACACATAAC AAAATGGAGT CTCCCATGTC
HERV-K1 AAGGCAGAAG AATTTTTCTT AACACATAAC AAAATGGAGT CTCCCATGTC
HERV-K30 AAGGCAGAAG AATTTTTCTT AACACATAAC AAAATGGAGT CTCCCATGTC
HERV-K10 AAGGCAGAAG AATTTTTCTT AGCACATAAC AAAATGGAGT CTCCTATGTC

551.....600
HERV-K45 TACTTCTTTC TACACAGACA CAGTAACAAT CTGATCTCTC TTGCTTTTCC
HERV-K27 TACTTCTTTC TACACAGACA CAGTAACAAT CTGATCTCTC TTGCTTTTCC
HERV-K2 TACTTCTTTC TACACAGACA CAGTAACAAT CTGATCTCTC TTGCTTTTCC
HERV-K1 TACTTCTTTC TACACAGACA CAGTAACAAT CTGATCTCTC TTGCTTTTCC
HERV-K30 TACTTCTTTC TACACAGACA CAGTAACAAT CTGATCCCTC TTGCTTTTCC
HERV-K10 TACTTCTTTC TACACAGACA CAGTAACAAT TTGATCTCTC TTGCTTTTCC

601.....650
HERV-K45 CCACATTTCC CCCTTTTCTT TTCG
HERV-K27 CCACATTTCC CCCTTTTCTT TTCGA
HERV-K2 CCACATTTCC CCCTTTTCTT TTCGACAAA
HERV-K1 CCACATTTCC CCCTTTTCTT TTCGACAAAA CCGCCAT:CT CGAGATC:TG
HERV-K30 CCACATTTCC CCCTTTTCTT ATCCATCACA CTGGCGGCCG CTCGAGCATG
HERV-K10 CCACATTTCC CCCTTTTCTT TTCGACAAAA CCGCCATC

651.....
HERV-K1 AGT
HERV-K30 CATCTAGAGG GCCCAATTCC CCCTATAGTG

28/29

HERV-K-T47D-5' LTR

TGTGGGCGAAGGATTACCCAGGTGCCGAGGCAAGAGACTGAAGGCACAACTGTTTCAGTATAATATAGAAAAATAGCTAG
AATAAGAATAGTTATAATAAAAAATTAGATATACACATGATCATGGACATTACCAATCATTACTACAAACATTGTAAATCA
TTAGCTTTTAAATATTACTCTTTGTTTTATTACTTAATATAACCAAGGAATAACCGGTAGCATACGGTCAGGTGCTGAAGGG
ACATTGTGAGAAGTGACCTAGAAGGCAAGAGGTGAGCCTTCTGTACGCCTGCATAAGGACAGCTTGAGGGCTCCTTGGT
CAAGCTGTAACACCAGTGCCCTGGGAAGGCACCGTTACTTAGCAGACCATGAAAGGGAGTCTCCATTCTTGGAGGAGTCA
GGGAAACACTATGCTCCACCAGCTTCTTGTGTATCCAGCCCTGCCCCACAGTCATCCAGAGGCATAAACCCCTCCCTGTGG
TGCTGTGCTTCAATGGCCATGCTTCTTGTCCACTTTCATGTTCTCTCTGTACTCCTGGTTCTCTTTGAAGTTCGTAGAA
GATAATGGTAGAAGAAATAGTGAAAGTCTTTGATCTTTCTTATAAGTGCATAGAAGAAAACACTGATGTATGCCTGCCTT
CCCTCTCTGCTTCAGCTACCTAAAAGGAAAGGCCCTTTCCCATGATCACATGACTTGCCTGACCTTATCAATCACTTG
GAGGACTCACCTCCTTACCCTGTCCCTTTGTCTTGTATGCAATAAATATCAGCACGCCCCAGCCATTGGGGCCACTACT
GGTCTCCGCAACTTGGTGGTAGTGGTACCTGGGCCAGCTGTTTCTCTTTATCTCTTTTGTCTTGTGTCTTTATTTCT
TACAATCTCTCATCTCTGACATGGGGAGAACACCGGCAAAGCCGTAGGGCTGGACCTTACA

L48-LTR (U3-R)

TGTGGGCGAAGAGTACCTAGGTGCCGAGGCAAGAGACTGAAGGCACAACTGTTTCAGTATAATAAGAAAAATAGAATA
AGAATAGTCATAATACAAATTAGATACAGCGATGATCATGAACAATTATCCATCATTATTATAAACATTATTAATCATT
GCTTTTAAATATTACTCTGTTGCAATTAATAATATAACCTAGGAATAACCGGCAGGTATAGGGTCAGGTGCTGAAGGGACAT
TGTGAGAAGTGAATAGAAGGCAAGAGGGGAGCCTTCTGTCTATGCCCGCATAAGGGCCGCTTGAGGGCCCTTGGTCAAGC
GGTAACGCCAGTGCTCTGGGAAGGCACCCGTTACTGAGCAGACCGGAAAGGGAGTCTCCTTTCTTGGAGGAGTCAGGGA
ACGCTCTGCTCCACCAGCTTCTTGTGGGAGGCTGGATGTTACCCAGGCCTGCCTGCAGTCATCCGGAGGCTGAACCCCT
CCCTGTGGTGCTTCAATGGTCACGTTCCCTTGTCCACTTTCATGCTCCTTCCGTACTCCTGGTTCTCTTTGAAGTTCGTA
GTAGATAGCGGTAGAAGAAATAGTGAAAGTCTTAAAGTCTTTGATCTTATAAGTTCATAGAAGAAAACGCTGATGCCTGC
CGCCTTCTCTCTCTGCTTACGCTACCTAAGAGGGAAGGGCCCGCTGTCTGTGATCAGGTGACTTGCTTACCTTGTCAA
TCACTTAGAAGACTGACCCTCCTTATCCTGCCCCCTTGTCTTGTATGCAATAAATATCAGCGAGCCCAGCCGTTACAGGGC
CACTACCGGTCTCCGTGTCTTTGTGGTAGTGGTCCCCGGGCCACGTGTTTTCTCTTT

L5-LTR (U3-R)

TGTGGGTGGAGGATTACCCAGGTGCCAAGGCAAGAGACTGAAGGCACAACTGTTTCAGTATAATAAAAAAATAGAATA
AGAATAGTCATAATACAAATTAGATATAGAGATGATCATGGACAATTAGCAATCACTATTAATCTTTAGCTTTTAAATATT
ACTCTTTGTTGCATTACTAATATAACCTAGGAATAACCGGTGGGTATAGGGTCAGGTGCTGAAGGGACATTGTGGAAGT
GACCTGGAAGGCAAGAGGTGAGCCCTCTGTACGCCCCACATAAGGGCCGCTTGAGGGCTCCTTGGTCAAGTGGTAACGCC
AGTGTCTGGGAATGCACCCGTTAATTAGCAGACCGCGAAAGGGAGTCTCCTTTCTTGGAAAGAGTTGGGGAACACTCTGC
TCCACCAGCTTCTTGTGGAAGGCTGGATATTATCCAGGCCTGCGCGCAGTCATCCGGAGGCTTAAACCCCTCCCTGTGGT
GCTGTGCTTCAATGGTCCCCTCTTGTCCACTTTCATGCTCCTCCCGTACTCCTGGTTCTCTTTGAAGAGCGCAGTAG
ATAGCGGTAGAAGAAATAGTGAAAGTCTTAAAGTCTTTCGATCTTTCTTACAAGTGCAGAGAAGAAAACGCTGACATATGC
TGCCTTCCCTCTCTGCTTCCGCTACCTAAAAGGGAAGGGCCGCCTATCCTGTAATCACATGACTTGCTTACCTTGTCAA
TCACTTAGAAGATTCACTCTCCTTACCCTGCCCCCTTGTCTTGTATGCAATAAATATCAGTGACCCAGCCGTTACAGGGC
CACTACTGGTCTCCGCGTCTTGATGGTAGTGGTCAACCCGGCCC

L50-LTR (U3-R)

TGTGGGTGGAGGATTACCCAGGTGCCAAGGCAAGAGACTGAAGGCACAACTGTTTCAGTATAATAAAAAAATAGAATA
AGAATAGTCATAATACAAATTAGATATAGAGATGATCATGGACAATTAGCAATCACTATTAATCTTTAGCTTTTAAATATT
ACTCTTTGTTGCATTACTAATATAACCTAGGAATAACCGGTGGGTATAGGGTCAGGTGCTGAAGGGACATTGTGAGAAGT
GACCTGGAAGGCAAGAGGTGAGCCCTCTGTACGCCCCACATAAGGGCCGCTTGAGGGCTCCTTGGTCAAGTGGTAACGCC
AGTGTCTGGGAATGCACCCGTTAATTAGCAGACCGCGAAAGGGAGTCTCCTTTCTTGGAAAGAGTTGGGGAACACTCTGC
TCCACCAGCTTCTTGTGGAAGGCTGGATATTATCCAGGCCTGCGCGCAGTCATCCGGAGGCTTAAACCCCTCCCTGTGGT
GCTGTGCTTCAATGGTCCCCTCTTGTCCACTTTCGATCTTTCTTACAAGTGCAGAGAAGAAAACGCTGACATATGC
ATAGCGGTAGAAGAAATAGTGAAAGTCTTAAAGTCTTTCGATCTTTCTTACAAGTGCAGAGAAGAAAACGCTGACATATGC
TGCCTTCCCTCTCTGCTTCCGCTACCTAAAAGGGAAGGGCCGCCTATCCTGTAATCACATGACTTGCTTACCTTGTCAA
TCACTTAGAAGATTCACTCTCCTTACCCTGCCCCCTTGTCTTGTATGCAATAAATATCAGTGACCCAGCCGTTACAGGGC
CACTACTGGTCTCCGCGTCTTGATGGTAGTGGTCAACCCGGCCCAGGTGTTTTCTCTTT

29/29

L9-LTR (966 nt)

TGTGGGTGGAGGATTACCCAGGTGCCGAGGCAAGAGACTGAAGGCACAACTGTTTCAGTATAATAAGAAAATGGTTAG
AATAAGAATAGTCATAATACAAATTAGATATAGAGATGATCATGGACAATTATCAATCATTATTATAAACATTATTAATC
ATTAGCTTTTAATATTACTCTTTGTTGCATTACTAATATAACCTAGGAATAACCGGTGGGTATAGGGTCAGGTGCTGAAA
GGACATTGGGAGAAGTGACCTAGAAGGCAAGAGGTGAGTCTTCTGTACGCCCCGATAAGGGTTGCTTGAGGGCTCCTTG
GTCAGTGGTAACGCCGGTGTCTGGGAAGGCACCTGTTACTTAGCCGACCACGAAAGGGAGTCTCCTTTTCCTTGAGGAG
TCAGGGCGCACTCTGCTCCACCAGCTTCTTGTGGAAGGCTGGATATTATCCAGGCCTGCCCGCAGTCATCCGGAGGCCTA
AACCCCTCCCTGTGGTGCTGTGCTTCAATGGGCACACTCCTCGTCCACTTTCATGTTTCTCTCCATACTCCTGGTTTCTCT
TTGAAGTTCGTAGTAGATAGTGGTAGAAGGAATAGGGAAAACTTAAAGTGTGTTGATCTTTCTTATAAGTGCATAGAAGA
AAACGCTGACATATGCTGCCTTCTCTGTCTGCTTCAGCTACCTAAGAGGGAAGGGCCCCCTGTCCAGTGATCACGTGACT
TGCTTCACCTTGTCATCACTTAGAAGATTCACCTCCTTACCTTGCCCCCTTGCTCTTGATGCAATAAATATCAGTGCA
CCCAGCCTTTCGGGGCCACTTACCGGTCTCCACGTCTTGGTGGTAGTGGTCCCCCGGGCCAGCTGTTTTCTCTTTATCT
CTTTGTCTTGCTCTTATTTATTACAATCTCTCGTCTCCGCACACAGGGAGAACACCCGCTAAGCTCCGTAGGGCTGGAC
CCTACA

L8-LTR (938 nt)

TGTGGGTGGAGGATTACCCAGGTGCCGAGGCAAGAGACTGAAGGCACAACTGTTTCAGTATAATAAGAAAATGGTTAG
AATAAGAATAGTCATAATACAAATTAGATATAGAGATGATCATGGACAATTATCAATCATTATTATAAACATTATTAATC
ATTAGCTTTTAATATTACTCTTTGTTGCATTACTAATATAACCTAGGAATAACCGGTGGGTATAGGGTCAGGTGCTGAAG
GGACATTGGGAGAAGTGACCTAGAAGGCAAGAGGTGAGTCTTCTGTACGCCCCGATAAGGGTTGCTTGAGGGCTCCTTG
GTCAGTGGTAACGCCGGTGTCTGGGAAGGCACCTGTTACTTAGCCGACCACGAAAGGGAGTCTCCTTTTCCTTGAGGAG
TCAGGGCACACTCTGCTCCACCAGCTTCTTGTGGAAGGCTGGATATTATCCAGGCCTGCCCGCAGTCATCCGGAGGCCTA
AACCCCTCCCTGTGGTGCTGTGCTTCAATGGGCACACTCCTCGTCCACTTTCATGTTTCTCTCCATACTCCTGGTTCTCT
TTGAAGTTCGTAGTAGATAGTGGTAGAAGGAATAGGGAAAACTTAAAGTGTGTTGATCTTTCTTATAAGTGCATAGAAGA
AAACGCTGACATATGCTGCCTTCTCTGTCTGCTTCAGCTACCTAAGAGGGAAGGGCCCCCTGTCCAGTGATCACGTGACT
TGCTTCACCTTGTCATCACTTAGAAGATTCACCTCCTTACCTTGCCCCCTTGCTCTTGATGCAATAAATATCAGTGCA
CCAGCCTTTCGGKCACTTACCGGTCTCCACGTCTTGGTGGTAGTGGTCCCCCGGGCCAGCTGTTTTCTCTTTATCTCT
TTGTCTTGCTCTTATTTATTACAATCTCTCGTCTCCGCACACAGGGAGAACACCCGC (Abbruch 26 nt vor
Ende der LTR)

L49-LTR = L20-LTR (963 nt)

TGTGGGCGAAAGATTACCTAGGTGCCGAGGCAAGAGACTGAAGGCACAACTGTTTCAGTATAATAAGAAAATAGTTAA
AATAAGAATAGTTATAATACAAATTAGATATAGAGATGATCATGGACAATTATCAATCATTATTATAAACATTATTAATCATT
AGCTTTTAATATTACTCTTTGTTGCTTTACTAATATAACCTAGGAATAACCGGTGGGTATAGGGTCAGGTGTTGACGGGA
TATTGTGAGAAGTGACCTAGAAGGCAAGAGGTGAGCCTTCTGTACGCCCCACATAAGGGCCGCTTGAGGGCTCTTTGGTC
AAGTGGTAACGCCAGTGTCTGTGAAGGCACCTGTTACTTAGCAGACCGCGAAAGGGAGTCTCCTTTCTTGAGGAGTCA
GGGAACACTCTGCTCCACCAGCTTCTTGTGGAAGGCTGGATATTATCTAGGCCTGCCCGCAGTCATCTGGAGGCCTAAAC
CCCTCCCTGTGGTGCTGTGCTTCAGTGGTCACTCTCCTTGCTCCACTTTCATGTTTCTTCCCGTACTCCTGGTTCTCTTTG
AAGTTGCTAGTAGATAGCAGTAGAAGAAATAGTGAAAGTCTTAAAGTATTTGATCTTTCTTATAAGTGCATAGAAGAAA
CGCTGACATATGCTGCCTTCTCTATCTCTGCGGTGGCTACCTAAAAGGGGAAGGGCCCCCTGTCCCATGATCATGTGACTT
GCTTCACCTTATCACTTAGAAGATTCATCCTCCTTACCTTGCGCCCCCTCGTCTTGATGCAATAAATATCAGCACGCCC
AGTCGTTTGAGGGCACTGCCGGTCTCCGCGTCTTGGTGGTAGTGGTCCCCGGGGCCAGCTATGTCTCTTTATCTCTTT
GTCTTGCTCTTTATTTATTACAATCTCTTGCTCTGCACACAGGGAGAACACCTGCTAAGCCCCGTAGGACTGGACCT
ACA

HERV-IP-T47D

GTTCGAATCTTTGCCCTTCTACTTTTAACTTAACTTCCTCATAAAGCAACCTTTTCAATCACCTGCTCCACTCTGACT
CATTCTGATCACCTGCTCCACCCTGACTCATTCCGATCACCTGATCCACTGTGACTCATTCCGATTACCCGCTCCACCCT
GACTCATTCTGATTCTGATTTCCCTGCTCTGCCATAACCATTTTTCCCGCCAAACCACTCACCTGTCACTCTCTTTAAAT
TAGCCAATTGGAATTAGTTTAGCCTGTGCGGTCTAACCTAGCCAATAGGGGACTGACACAGCAGCAGGGGGCCACATGTG
TCAGGAATAAGACCCCTTCCCTCCCTGTCCAGATGTGTGCTCACCATTGCTCCATCTGTGAGGGCACACCCCTTCTATA
GAAGTAAATTGCCTTGCTGAGAAGAAAAAAGAACATTTTATATTCAAGTCCTATTTCTTTTGCTGCACCGAACTTTA
TTTATAACA

SEQUENZPROTOKOLL

<110> GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

<120> Retrovirale Expressionsvektoren auf der Basis von
HERV-LTR-Sequenzen.

<130> P11045

<140> DE 199 10 650.9

<141> 1999-03-10

<160> 47

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 375

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 1

```
tgtaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gtgacctgca cgtatacatc 60
cagatagcct gaagcaactg taaaaatata cttactgat gacattccaa tattgtgatt 120
tgtttctgcc ctacctgac tgatcaatgt gctttgtaat ctccccacc cttcagaagg 180
ctctttgtaa tcttccccac ccttgagaat ggacttggtg agatccaccc cctgcctgca 240
aagcattgcc cctaactcca ccgcctgtcc caaacctat gagaactaat gataatccca 300
ccacactttg ctgactctct ttccagactc agcccggctg caccaggtg aaataaacag 360
ccatgttgct cacat                                     375
```

<210> 2

<211> 400

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 2

```
tgtaggcct ctgagcccaa gccaggccat cgcaccccct gtgacttgca cgtatacatc 60
cagatggcct aaagtaactg aagatccaca aaagaagtaa aaacagcctt aactgatgac 120
attccaacat tgtgatttgt tctgccccca ccctaactga taaatgtact ttgtaatctc 180
ccccaccctt aagaagggtc tttgtaattc tccccaccct tgagagtgtg ctttgtgaga 240
tccacacctg cccaccagag aacaaacccc ctttgactgt aattttccat taccttccct 300
aatcctataa aacggcccca ccccatctcc ctttgctgac tctcttttcg gactcagccc 360
gcctgcaccc aggtgaaata aacagccatg ttgctcacat 400
```

<210> 3

<211> 361

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 3

```
tgtaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gcgacctgca catatacatc 60
cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaagtga aaatggcctg ttcctgcctt 120
aactgatgac attaccttgt gaaattcctt ctctggctc atcctggctc aaaagctccc 180
gcactgagca ccttgtagac cctgcctctg cccgccagag agcaaccccc tcttgactgt 240
aattttcctt tacctacctt aatcctataa aatggcccca ctcttatctc ccttcgctga 300
ctctcttttc ggactcagcc cgcctgtacc caggtgaaat aaacagccat gttgctcaca 360
t                                     361
```

<210> 4

<211> 372

2

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 4

```
tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gtgacctgca cgtacacatc 60
cagatggccg gttcctgcct taactgatga cattccacca cgaaagaagt gaaaatgacc 120
tggttcgtgcc ttaactgatg acattgtctt gtgaaattcc tcctcctggc tcatcctggc 180
tcaaaagctc cccgactgag tacattgtga ccccaactcc tgcccgccag agaacagccc 240
cctttgactg taattttcct ttatctaccc aaatcctata aaacagcccc acctttatct 300
cccttggtcg actctctttt cggactcagc ccgctgcac ccaggtgaaa taaacagcca 360
tggtgctcac at 372
```

<210> 5

<211> 349

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 5

```
tgtcaggcct ctgagcccaa gccaaagccat cgcaccccct gtgacttgca cgtgtatgcc 60
cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaagtga aaaggccctg cccacacctta 120
actgatgatg taaccccatg aatttccttc ccttggtctc gaagctcccc cactgagcac 180
cttgtagccc ctgcccctgc ccaccagaga acaaccccct ttgactgtaa tttccatta 240
ctttcccaaa tcctataaaa cggccccacc cctatctccc ttcgctgact ctcttttcgg 300
actcagcccg cctgcaccca ggtgaaataa acagccatgt tgctcacat 349
```

<210> 6

<211> 324

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 6

```
tgtcaggcct ctgagcccaa gcctgcacgt atacatccag atgaagcaag tgaagaatca 60
caaaagaagt gaaaatggcc ggttcctgcc ttaactgatg acattacctt gtgaaattcc 120
ttctcctggc tcagaagctc ccccaactgag caccttgatga ccccaactcc tccccgccac 180
agaacaaccc cctttgactg taattttcca ctgcccgcgc aaacctata aaacggtccc 240
acccatctc ccttcctga ctctctttt ttcggactca gccgcctgc acccaggtga 300
aataaacagc catgttgctc acat 324
```

<210> 7

<211> 393

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 7

```
tgtcaggcct ctgagcccaa gccaaagccat cgcaccccct gtgacttgca cgtatacgcc 60
cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaactga aaaggccctg cccgcctta 120
actgatgaca ttccaccatg gtgatttggt cttgcccac ctttaactgag tgattaaccc 180
tgtgaatttg cttctcctgg ctccagaagct ccccaactga gcaccttggtg acccccgccc 240
ctgcccacca gagaacaacc cctttgactg gtaattttcc attaccttc caaatcctat 300
aaaacggccc caccctatc tccttcgct gactctctt tcggactcag cccgcctgccc 360
cccaggtgaa ataaacagcc atgttgctca cat 393
```

<210> 8

<211> 393

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 8

```
tgtcaggcct ctgagcccaa gccaaagccat cgcaccccct gtgacttgca cgtatacgcc 60
```

3

```

cagatggcct gaagtaactg aagaatcaca aaagaactga aaaggccctg ccccgcccta 120
actgatgaca ttccaccatg gtgatttgtt cttgccccac cttactgag tgattaacct 180
tgtgaatttg cttctcctgg ctccagaagct cccccaactga gcaccttgtg acccccgccc 240
ctgcccacca gagaacagac ccctttgact gtaattttcc attaccttcc caaatcctat 300
aaaacggccc caccctatc tcccttcgct gactctcttt tcggactcag cccgcctgcc 360
cccaggtgaa ataaacagcc atgttgctca cat 393

```

<210> 9

<211> 388

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 9

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccca gggacctgca cgtatacatc 60
cagatggcct gaagcaactg aagatccaca aaggaagtga aaatagcctt aactgatgac 120
attccaccat tgtgatttgt ttctgcccc aacctactga tcaatgtact ttgtaatctc 180
tcccaccctt aagaagggtc tttgtaattc tccccaccct tgagagtgtg ctttgtgaga 240
tccacccctt gccggcaaaa cattgtcctt aacccaaccg cctaccccaa acctgtaaga 300
actaatgata atccaccacc ctttgctgac tcttttcaga atcagcccg cgtcacccag 360
gtgaaataaa cagccatgtt gtcacat 388

```

<210> 10

<211> 314

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 10

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat caaatcccct gtgacctgca cgtgtacatc 60
cagatgacct gaagcaactg aagatccaca aaagaagtga aagtagcctt aactgatgac 120
attccaccat tgtgatttgt ttctgcccc cgctaactga taccatatat tcttcccccg 180
cccttgagaa tgtactttgt acacctatcc caaacctata agaactaatg ataatcctac 240
caccctttgc tgactctctt tttggactca gcccgcctgc acccagggtg aataaacagc 300
catgttgctc acat 314

```

<210> 11

<211> 309

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 11

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccgt gacctgcata tacatccaga 60
tggcctgaag caactgaaga tccacaaagg aagtgaatga agccttaact gatgacattc 120
caccattgtg atttgttcct gcccacgct aactgatacc atatattctt ccccgccct 180
tgagaatgta ctttgtacac ctatcccaa cctataagaa ctaatgataa tccaccaccc 240
tttgctgact ctctttttgg actcagccc cctgcacca ggtgaaataa acagccatgt 300
tgctcacat 309

```

<210> 12

<211> 314

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 12

```

tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat caaatcccct gtgacctaca cgtgtacatc 60
cagatgacct gaagcaactg aagatccaca aaagaagtga aagtagcctt aactgatgac 120
attccaccat tgtgatttgt ttctgcccct cgctagctga taccatatat tcttcccccg 180
cccttgagaa tgtactttgt acacctatcc caaacctata agaactaatg ataatcctac 240
caccctttgc tgactctctt tttggactca gcccgcctgc acccagggtg aataaacagc 300
catgttgctc acat 314

```

<210> 13
<211> 341
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 13
tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccgcatcc acctttaaac acggggcttg caacttagct 120
cacacccaac caatcaggta gtaaagaggg ctactaaaa tgctaattag gcaaagacag 180
gaggtaaaga aatagccaat catctattgc ctgagagcac agcaggaggg acaatgatcg 240
ggatataaac ccaagtcttc gagccggcaa tggctacctt ctttgggtcc cctccctttg 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg c 341

<210> 14
<211> 341
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 14
tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccga ctaagaattc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccgcatcc atctttaaac atggggcttg caacttaact 120
catatctgac caatcaggta gtaaagagag ctactaaaa tgctaattag gctaaaacag 180
gaggcaaaga agtagccaat catctgttgc ctgacagcac agcaggaggg acaatgatcg 240
ggatataaac ccaggcattc gagccagcta cagctaccct ctttgggtcc cctccctttg 300
tatgggagct ctgtcttcac tctattaaat cttgcaactg c 341

<210> 15
<211> 322
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 15
tggtgagatg ggggactgag agacaggact acctggattt cctaggccga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccacatcc acctttaaac acagggcttg caacttagct 120
cacacttgac cagtcaggta gtaaagagag ctactaaaa tgctaattag gctaaaacag 180
gaggtaaaga aatagacaat catctatcac ctgagagcac agtgggaggg acaatgatcg 240
gcatataaac ccaggcattc gagccagcaa cagcaacccc ctttgggagc tctgttttca 300
ctctattaaa tcttgcaact gc 322

<210> 16
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 16
tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccaa ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gactacaccc acctttaaac atggggcttg caacttagct 120
cacacccaac caatcaggta gtaaagagag cttgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccatth 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 17
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

5

<400> 17

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattc cctaggccga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccacatcc acctttaaac acggggcttg caacttagct 120
catacccaac aaatcaggta gtaaagagag ctactataaa tactgattag gcgaaaacag 180
gaggtaaaga aacagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccattt 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 18

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 18

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agttggattt cctaggcttg ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaatt gaccacgtcc acctttaaac acggggcttg caatttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaaggagg ctactataaa tgctaattag ggaaaaacag 180
gaggtaaaga agtagccaat catctatcgc ctgagagcac aacaggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc aagccagcgg tggctaccct ctttgggtcc cctccccttg 300
tatgggagcc ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 19

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 19

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agttggattt cctaggccgg ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaatt gaccacgtcc acctttaaac acggggcttg caatttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaaggagg ctactataaa tgctaattag ggaaaaacag 180
gaggtaaaga agtagccaat catctatcgc ctgagagcac aacaggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc aagccagcgg tggctaccct ctttgggtcc cctccccttg 300
tatggaagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 20

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 20

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccaa ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gactacaccc acctttaacc actaggcttg caacttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaagagag cttgctataaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtagaga aatagccaat catctatcgc ctgagagcac agcaggaggg acaatgatcc 240
ggatataaac ccaagcattc gagccagcaa tggctaccct ctttgtgtcc cctccccttg 300
tatgggagct ctattttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 21

<211> 343

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 21

```

tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggctga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccgcatcc atctttaaac atggggcttg caacttaact 120
catactctgac caatcaggta gtaaagagag cttgctataaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccattt 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

```

<210> 22
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 22
tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggctga ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gactacaccc acctttaacc actaggcttg caacttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaagagag cttgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccat 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 23
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 23
tggtgagatg ggggactgag agacaggact agttggattt cctaggctgg ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaatt gaccacgtcc acctttaaac acggggcttg caatttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaaggagag ctactaaaa tgctaattag ggaaaaacag 180
gaggtaaaga agtagccaat catctatcgc ctgagagcac aacaggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc aagccagcgg tggctaccct ctttgggtcc cctccctttg 300
tatggaagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 24
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 24
tggtgagatg ggggactgag agacaggact acctggattt cctaggccaa ctaagaatct 60
ctaagcctag ctgggaaggt gaccacatcc acctttaaac acagggcttg caacttagct 120
cacacccgac ccatcaggta agaaagagag cccgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaga aatagtcaat catctattgc ctgagagcac agcgggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc gagccggcaa cgactaccct ctttgggtcc cctccctttg 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 25
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 25
tggtgagatg ggggactgag agacaggact agctggattt cctaggccaa ctaagaatcc 60
ctaagcctag ctgggaaggt gactacaccc acctttaacc actaggcttg caacttagct 120
cacacccgac caatcaggta gtaaagagag cttgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaga aatagccagt catctatcgc ctgacagcac aaggggcggg acaatgatca 240
ggatataaac tcaggcattc aagccagcaa tggctaccca ctttgggtcc cctcccat 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343

<210> 26
<211> 343
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

7

<400> 26

```
tgttgagatg ggggactgag aaacaggact agcaggattt cctaggccga ttaagaatcc 60
ctaagcctag atgggaagtt gaccacatcc acctttaaac acggggcttg caactcagct 120
cacacccgac ccatcaggta agaaagagag cccgctaaaa tgctaattag gcaaaaacag 180
gaggtaaaga aatagccaat catctattgc ctgagagcac agcgggaggg acaatgatca 240
ggatataaac ccaggcattc gagccggcaa cgactaccct ctttgggtcc ctcctctttg 300
tatgggagct ctgttttcac tctattaaat cttgcaactg caa 343
```

<210> 27

<211> 619

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 27

```
gcgaccggtg gatccccgggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacaggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttcct cttatactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gacggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat ggggagaaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgcg 300
gccttccgca gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgcaccgcc cttaatccat 420
tcaaccctga gttgacacag cacacgtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttccccaca 600
tttccccctt ttcttttcg 619
```

<210> 28

<211> 620

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 28

```
gcgaccggtg gatccccgggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacaggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttcct cttatactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gacggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat ggggagaaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgcg 300
gccttccgca gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgcaccgcc cttaatccat 420
tcaaccctga gttgacacag cacacgtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttccccaca 600
tttccccctt ttcttttcga 620
```

<210> 29

<211> 624

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 29

```
gcgaccggtg gatccccgggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacaggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttcct cttatactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gatggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat gggaagaaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgcg 300
gccttccgca gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgactgcc cttaatccat 420
tcaaccctga gttgacacag cgacggtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttccccaca 600
```


tttccccctt ttcttttcga caaa

624

<210> 30

<211> 646

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 30

```
gcgaccggtg gatccccggc ccgcggtacc gtcgactgca gaattcatgg agcatacaat 60
cgggttttat accgagacat tccattgccc agggacagggc aggagacaga tgccttcctc 120
ttgtctcaac tgcaagaggc attccttcct cttatactaa tcctcctcag cacagaccct 180
ttacgggtgt cgggctgggg gacggtcagg tctttccctt cccacgaggc catatttcag 240
actatcacat ggggagaaac cttggacaat acctggcttt cctaggcaga ggtccctgcg 300
gccttcgcga gtttttgtgt cctgggtact tgagattagg gagtgggtgat gactcttaag 360
gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc ctgcaccgcc cttaatccat 420
tcaaccctga gttgacacag cacacgtttc agagagcacg gggttggggg taaggtcata 480
gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttaacac ataacaaaat ggagtctccc 540
atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatctgat ctctcttgct tttcccaca 600
tttccccctt ttcttttcga caaaaccgcc atctcgagat ctgagt 646
```

<210> 31

<211> 672

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 31

```
gtcccacctc cagccctaag gcggtttttc cctatctcag tagatggagc atacaatcgg 60
gtttttatacc gagacattcc attgcccagg gacaggcagg agacagatgc cttcctcttg 120
tctcaactgc aagaggcatt ccttcctctt atactaatcc tcctcagcac agacccttta 180
cgggtgtcgg gctggggggc ggtcagggtc ttcccttccc acgaggccat atttcagact 240
atcacatggg gagaaacctt ggacaatacc tggctttcct aggcagaggt ccctgcggcc 300
ttccgcagtt tttgtgtcct gggtaactga gattagggag tggatgatgac tcttaaggag 360
catgctgcct tcaagcatct gttaacaag gcacatcctg caccgccctt aatccattca 420
accctgagtt gacacagcac acgtttcaga gagcacgggg ttgggggtaa ggtcatagat 480
taacagaatc tcaaggcaga agaatttttc ttaacacata acaaaatgga gtctcccatg 540
tctacttctt tctacacaga cacagtaaca atctgatccc tcttgctttt cccacattt 600
cccccttttc ttatccatca cactggcggc cgctcgagca tgcatctaga gggcccaatt 660
cgccctatag tg 672
```

<210> 32

<211> 593

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 32

```
agtagatgga gcatacaatc gggttttata ccgagacatt ccattgccca gggacaggca 60
ggagacagat gccttcctct tgtctcaact gcaagaggca ttccttcctc ttttactaat 120
cctcctcagc acagaccctt tacagggtgtc gggctggggg acggtcaggc ctttcccttc 180
ccacgaggcc atatttcaga ctatcacatg gggagaaacc ttggacaata cctggctttc 240
ctaggcagag gtccctgagg cttctgtcag tttttgtgtc cctgggtact tgagattagg 300
gagtgggtgat gactcttaag gagcatgctg ccttcaagca tctgtttaac aaagcacatc 360
ctgcaccgcc cttaatccat tcaaccctga gttgacacag cacatgtttc agagagcacg 420
gggttggggg taaggtcata gattaacaga atctcaaggc agaagaattt ttcttagcac 480
ataacaaaat ggagtctcct atgtctactt ctttctacac agacacagta acaatttgat 540
ctctcttgct tttcccaca tttccccctt ttcttttcga caaaaccgcc atc 593
```

<210> 33

<211> 943

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 33

```

tgtgggcgaa ggattaccca ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataatataga aaatagctag aataagaata gttataataa aaattagata tacacatgat 120
catggacatt accaatcatt actacaaaca ttgttaatca ttagctttta atattactct 180
ttgtttttatt actaatataa ccaaggaata accggtagca tacggtcagg tgctgaaggg 240
acattgtgag aagtgacctt gaaggcaaga ggtgagcctt ctgtcacgcc tgcataagga 300
cagcttgagg gctccttggt caagctgtaa caccagtgcc tgggaaggca ccgttactta 360
gcagaccatg aaagggagtc tccattcctt ggaggagtca gggaaacact atgctccacc 420
agcttcctgt gtatccagcc ctgcccacag tcatccagag gcataaaccc ctccctgtgg 480
tgctgtgctt caatggccat gcttcttgct cactttcatg ttctctctgt actcctgggt 540
cctctttgaa gttcgtagaa gataatggta gaagaaatag tgaaagtctt tgatctttct 600
tataagtga tagaagaaaa cactgatgta tgctgcctt cctctctctgc ttcagctacc 660
taaaaggaaa ggcccccttt cccatgatca catgacctgc ctgaccttat caatcacttg 720
gaggactcac cctccttacc ctgtcccttt gtcttgtagt caataaatat cagcacgccc 780
agccattcgg ggccactact ggtctccgca acttggtggt agtggtaccc tgggcccagc 840
tgttttctct ttatctcttt tgtcttggt ctttatttct tacaatctct catctctgca 900
catggggaga acaccggcaa agcccgtagg gctggacctt aca 943

```

<210> 34

<211> 389

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 34

```

aaacccctcc ctgtggtgct gtgcttcaat ggccatgctt cttgtccact ttcatgttcc 60
tctgtactc ctggttcctc tttgaagttc gtagaagata atggtagaag aaatagtga 120
agtctttgat ctttcttata agtgcataga agaaaacact gatgtatgcc tgccttcctt 180
ctctgcttca gctacctaaa aggaaaggcc ccttttccca tgatcacatg acttgccctga 240
ccttatcaat cacttgagg actcaccctc cttaccctgt ccctttgtct tgtatgcaat 300
aaatatcagc acgcccagcc attcggggcc actactggtc tccgcaactt ggtggtagt 360
gtaccctggg cccagctggt ttctcttta 389

```

<210> 35

<211> 858

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 35

```

tgtgggcgga agagtaccta ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataataaaga aaatagaata agaatagtca taatacaaat tagatacagc gatgatcatg 120
aacaattatc catcattatt ataaacatta ttaatcatta gcttttaata ttactctggt 180
gcattaataa tataacctag gaataaccgg caggtatagg gtcagggtgt gaagggacat 240
tgtgagaagt gaatagaagg caagagggga gccttctgtc atgcccgcat aaggggcgct 300
tgagggcccc ttggtcaagc ggtaacgcca gtgtctggga aggcacccgt tactgagcag 360
accgggaaag ggagtctcct ttcttggag gagttaggga acgctctgtc ccaccagctt 420
cttgtgggag gctggatgtt acccaggcct gcctgcagtc atccggaggc ctgaacccct 480
ccctgtggtg cttcaatggt cacgttcctt gtccactttc atgctccttc cgtactcctg 540
gttctctctt gaagttcgtg gtagatagcg gtagaagaaa tagtgaaagt cttaaagtct 600
ttgatcttat aagttcatag aagaaaacgc ttagtcctgc cgccttctct ctctgcttca 660
gctacctaa agggaagggc ccgctgtcct gtgatcaggt gacttgcttc acctgtgcaa 720
tcacttagaa gactgaccct ccttatcctg ccccttctgc ttgtatgcaa taaatatcag 780
cgagcccagc cgttcagggc cactaccggt ctccgtgtct ttgtggtagt ggtccccggg 840
cccagctggt ttctcttt 858

```

<210> 36

<211> 386

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

10

<400> 36

```

gaacccctcc ctgtggtgct tcaatgggtca cgttccttgt ccactttcat gctccttccg 60
tactcctggg tctctcttga agttcgtagt agatagcggt agaagaaata gtgaaagtct 120
taaagtcttt gatcttataa gttcatagaa gaaaacgctg atgcctgccg ccttctctct 180
ctgcttcagc tacctaagag ggaagggccc gctgtcctgt gatcaggtga cttgcttcac 240
cttgtcaatc acttagaaga ctgacccctc ttatcctgcc cccttgtctt gtatgcaata 300
aatatcagcg agcccagccg ttcagggccca ctaccgggtc ccgtgtcttt gtggtagtgg 360
tccccggggc cagctgtttt ctctttt 386

```

<210> 37

<211> 844

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 37

```

tgtgggtgga ggattaccca ggtgccaaagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataataaaaa aaatagaata agaatagtca taatacaaat tagatataga gatgatcatg 120
gacaattagc aatcactatt aatcttttagc ttttaatat actctttgtt gcattactaa 180
tataacctag gaataaccgg tgggtatagg gtcaggtgct gaagggacat tgtgtgaagt 240
gacctggaag gcaagaggtg agccctctgt cacgcccaca taagggccgc ttgagggctc 300
cttgggtcaag tggtaacgcc agtgtctggg aatgcacccg ttaattagca gaccgcgaaa 360
gggagtctcc tttccttggg agagttgggg aacactctgc tccaccagct tcttgtggaa 420
ggctggatat tatccaggcc tgcgcgcagt catccggagg cttaaaccct tccctgtggg 480
gctgtgcttc aatgggtccca ctcttctgtc actttcatgc tctctccgta ctctgtgttc 540
ctctttgaag agcgcagtag atagcggtag aagaaatagt gaaagtctta aagtcttcga 600
tctttcttac aagtgcagag aagaaaacgc tgacatatgc tgccttcctt ctctgtcttcg 660
gctacctaaa agggaagggc cgcctatcct gtaatcacat gacttgcttc acctgttcaa 720
tcacttagaa gattcactct ccttaccctg ccccttgtc ttgtatgcaa taaatatcag 780
tgaccccagc cgttcagggc cactactggt ctccgcgtct tgatggtagt ggtcaccccg 840
gccc 844

```

<210> 38

<211> 381

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 38

```

aaacccttcc ctgtggtgct gtgcttcaat ggtcccactc cttgtccact ttcattgctcc 60
tcccgtactc ctggttcctc tttgaagagc gcagtagata gcggtagaag aaatagtga 120
agtcttaaa tcttcgatct tctttacaag tgcagagaag aaaacgctga catatgctgc 180
cttccctctc tgcttcggct acctaaaagg gaagggccgc ctatcctgta atcacatgac 240
ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcactctcct taccctgcc ccttgtcttg 300
tatgcaataa atatcagtga cccagccgt tcaaggccac tactggtctc cgcgtcttga 360
tggtagtggg cccccgggc c 381

```

<210> 39

<211> 859

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 39

```

tgtgggtgga ggattaccca ggtgccaaagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataataaaaa aaatagaata agaatagtca taatacaaat tagatataga gatgatcatg 120
gacaattagc aatcactatt aatcttttagc ttttaatat actctttgtt gcattactaa 180
tataacctag gaataaccgg tgggtatagg gtcaggtgct gaagggacat tgtgagaagt 240
gacctggaag gcaagaggtg agccctctgt cacgcccaca taagggccgc ttgagggctc 300
cttgggtcaag tggtaacgcc agtgtctggg aatgcacccg ttaattagca gaccgcgaaa 360
gggagtctcc tttccttggg agagttgggg aacactctgc tccaccagct tcttgtggaa 420
ggctggatat tatccaggcc tgcgcgcagt catccggagg cttaaaccct tccctgtggg 480

```

11

```

gctgtgcttc aatggtecca ctccctgtcc actttcatgc tcctcccgtc ctccctggttc 540
ctctttgaag agcgtagtag atagcggtag aagaaatagt gaaagtctta aagtcttcga 600
tctttcttac aagtgcagag aagaaaacgc tgacatatgc tgcttccct ctctgcttcg 660
gctacctaaa agggaagggc cgcctatcct gtaatcacat gacttgcttc acctgtcaa 720
tcacttagaa gattcacccct ccttaccctg ccccttggtc ttgtatgcaa taaatatcag 780
tgaccccagc cgttcagggc cactactggt ctccgcgtct tgatggtagt ggtcaccccc 840
gcccggtgt tttttcttt 859

```

<210> 40

<211> 396

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 40

```

aaacccttc ctgtggtgct gtgcttcaat ggtccactc cttgtccact ttcattgctcc 60
tcccgtactc ctggttcttc tttgaagagc gcagtagata gcggtagaag aaatagtga 120
agtcttaaag tcttcgatct ttcttacaag tgcagagaag aaaacgctga catatgctgc 180
cttccctctc tgcttcggct acctaaaagg gaaggccgc ctatcctgta atcacatgac 240
ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcacccctcct taccctgccc cttgtcttg 300
tatgcaataa atatcagtga cccagccgt tcagggccac tactggctctc cgcgtcttga 360
tggtagtggc caccgcggcc caggtgtttt ttcttt 396

```

<210> 41

<211> 966

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 41

```

tgtgggtgga ggattaccca ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
ataataaaga aaatggttag aataagaata gtcataatac aaattagata tagagatgat 120
catggacaat tatcaatcat tattataaac attattaatc attagctttt aatattactc 180
tttgttgcat tactaatata acctaggaat aaccggtggg tatagggtca ggtgctgaaa 240
ggacattggg agaagtgacc tagaaggcaa gaggtgagtc ttctgtcacg cccgcataag 300
ggttgcttga gggctccttg gtcaagtggc aacgccggtg tctgggaagg cacctgttac 360
ttagccgacc acgaaaggga gtctcctttc cttggaggag tcagggcgca ctctgctcca 420
ccagcttctt gtggaaggct ggatattatc caggcctgcc cgcagtcacg cggaggccta 480
aaccctctcc tgtggtgctg tgcttcaatg ggcacactcc tcgtccactt tcatgttctc 540
cccatactcc tggtttctct ttgaagttag tagtagatag tggtagaagg aatagggaag 600
atcttaaagt gtttgatctt tcttataagt gcatagaaga aaacgctgac atatgctgcc 660
ttctctgtct gcttcagcta cctaagaggg aagggccccc tgtccagtga tcacgtgact 720
tgcttcacct tgtcaatcac ttagaagatt caccctcctt accctgcccc cttgtcttgc 780
atgcaataaa tatcagtga cccagccttt cggggccact taccggtctc cagctcttgc 840
tggtagtggc ccccgggccc cagctgtttt ctctttatct ctttgtcttg tgtcttatt 900
attacaatct ctctgtctccg cacacaggga gaacacccgc taagctccgt agggctggac 960
cctaca 966

```

<210> 42

<211> 398

<212> DNA

<213> Human endogenous retrovirus

<400> 42

```

aaacccttc ctgtggtgct gtgcttcaat gggcacactc ctctgctcact ttcattgctcc 60
tcccatactc ctggtttctc tttgaagttc gtagtagata gtggtagaag gaataggga 120
aatcttaaag tgtttgatct ttcttataag tgcataagaag aaaacgctga catatgctgc 180
cttctctgtc tgcttcagct acctaaaggg gaaggccccc ctgtccagtg atcacgtgac 240
ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcacccctcct taccctgccc cttgtcttg 300
tatgcaataa atatcagtgc acccagcctt tcggggccac ttaccggtct ccacgtcttg 360
gtggtagtgg tccccgggc ccagctgttt tctcttta 398

```

12

<210> 43
 <211> 938
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 43
 tgtgggtgga ggattaccca ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
 ataataaaga aaatggtag aataagaata gtcataatac aaattagata tagagatgat 120
 catggacaat tatcaatcat tattataaac attattaatc attagctttt aatattactc 180
 tttgttgcac tactaatata acctaggaat aaccggtggg tatagggtca ggtgctgaag 240
 ggacattggg agaagtgacc tagaaggcaa gaggtgagtc ttctgtcacg cccgcataag 300
 ggttgcttga gggctccttg gtcaagtggg aacgccgggtg tctgggaagg cacctgttac 360
 ttagccgacc acgaaaggga gtctccttcc cttggaggag tcagggcaca ctctgctcca 420
 ccagcttctt gtggaaggct ggatattatc caggcctgcc cgcagtcac cggaggccta 480
 aacccctccc tgtgggtgctg tgcttcaatg ggcacactcc tctgtccactt tcatgttcct 540
 cccatactcc tggttcctct ttgaagtctg tagtagatag tggtagaagg aatagggaaa 600
 atcttaaagt gtttgatctt tcttataagt gcatagaaga aaacgctgac atatgctgcc 660
 ttctctgtct gcttcagcta cctaagaggg aagggccccc tgtccagtga tcacgtgact 720
 tgcttcacct tgtcaatcac ttagaagatt caccctcctt accctgcccc cttgtcttgg 780
 atgcaataaa tatcagtgc cccagccttt cggkkcactt accggtctcc acgtcttggg 840
 ggtagtgggc ccccgcccca gctgttttct ctttatctct ttgtcttggg tcttatttat 900
 tacaatctct cgtctccgca cacagggaga acaccgcg 938

<210> 44
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 44
 aaacccctcc ctgtggtgct gtgcttcaat gggcacactc ctcgtccact ttcattgttcc 60
 tccatactc ctggttcttc tttgaagttc gtagtagata gtggtagaag gaatagggaa 120
 aatcttaaag tgtttgatct ttcttataag tgcatagaag aaaacgctga catatgctgc 180
 cttctctgtc tgttccagct acctaaaggg gaagggcccc ctgtccagtg atcacgtgac 240
 ttgcttcacc ttgtcaatca cttagaagat tcaccctcct taccctgccc ccttgtcttg 300
 tatgcaataa atatcagtgc acccagcctt tcggkkcact taccggtctc cacgtcttgg 360
 tggtagtggg ccccgggccc agctgttttc tcttta 396

<210> 45
 <211> 963
 <212> DNA
 <213> Human endogenous retrovirus

<400> 45
 tgtgggcgaa agattaccta ggtgccgagg caagagactg aaggcacaaa ctgtttcagt 60
 ataataaaga aaatagttaa aataagaata gttataatac aaattagata tagagatgat 120
 catggacaat tatcaatcat tattataaac attaatcatt agcttttaatt attactcttt 180
 gttgctttac taatataacc taggaataac cgggtgggtat agggtcagggt gttgacggga 240
 tattgtgaga agtgacctag aaggcaagag gtgagccttc tgtcacgccc acataagggc 300
 cgcttgaggg ctctttgggc aagtggtaac gccagtgtct gtgaaggcac ctgttactta 360
 gcagaccgag aaaggagatc tcctttcctt ggaggagtca gggaaacactc tgctccacca 420
 gcttcttgtg gaaggctgga tattatctag gcctgcccgc agtcatctgg aggcctaaac 480
 ccctccctgt ggtgctgtgc ttcagtgggc actctccttg tccactttca tgttctctcc 540
 gtactcctgg ttcctctttg aagttcgtag tagatagcag tagaagaaat agtgaaagtc 600
 ttaaagtatt tgatctttct tataagtgc tagaagaaaa cgctgacata tgctgccttc 660
 tctatctctg cggtggctac ctaaaaggga agggccccct gtcccatgat catgtgactt 720
 gcttcacctt atcattcatc agattcatcc tccttacctt gcgccccctc gtcttgtatg 780
 caataaatat cagcacgccc agtcgtttga ggccactgcc ggtctccgag tcttgggtgg 840
 agtgggtccc cgggcccagc tattgtctct ttatctcttt gtcttgtgtc tttattttatt 900
 acaatctctt gtctctgcac acagggagaa cactgtctaa gccccgtagg actggaccct 960
 aca 963

<210> 46
<211> 397
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 46
aaacccctcc ctgtggtgct gtgcttcagt ggtcactctc cttgtccact ttcattgttcc 60
tcccgtactc ctggttcctc tttgaagttc gtagtagata gcagtagaag aaatagttaa 120
agtcttaaag tatttgatct ttcttataag tgcataagaag aaaacgctga catatgctgc 180
cttctctatc tctgcggtgg ctacctaataa gggaaggggcc ccctgtccca tgatcatgtg 240
acttgcttca ccttatcact tagaagattc atcctcctta ccctgcgccc cctcgtcttg 300
tatgcaataa atatcagcac gccagtcgt ttgaggccac tgccggtctc cgcgtcttg 360
tggtagtgtt cccccgggcc cagctattgt ctcttta 397

<210> 47
<211> 489
<212> DNA
<213> Human endogenous retrovirus

<400> 47
tgttcaattc tttgccttct acttttaaac ttaacttctt cataaagcaa cctttttcaa 60
tcacctgctc cactctgact cattctgact acctgctcca ccctgactca ttccgatcac 120
ctgatccact gtgactcatt ccgattaccc gctccaccct gactcattct gattctgatt 180
tcctgctctg ccataacccat ttttcccgcc aaaccactca ccctgtcact ctctttaaat 240
tagccaattg gaattagttt agcctgtgct gtctaaccct agccaatagg ggactgacac 300
agcagcaggg gccacatgtg tcaggaataa gaccccttc ccctccctgt ccagatgtgt 360
gtcaccatt gctccatctg tgagggcaca cccttctata gaagtaaatt gccttgctga 420
gaagaaaaaa aagaacattt tatattcaag tcctatttct tttgctgcac cgaaacttta 480
tttataaca 489

cones

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. September 2000 (14.09.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/53789 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/867,
5/10, 7/01, A61K 48/00

(DE). SCHÖN, Ulrike [DE/DE]; Dachauer Strasse 73,
80335 München (DE). BAUST, Corinna [DE/DE];
Schlossweg 30a, 69190 Waldorf (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02064

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. März 2000 (09.03.2000)

(74) Anwalt: BEHNISCH, Werner; Reinhard-Skühra-Weise
& Partner GbR, Friedrichstrasse 31, Postfach 44 01 51,
D-80750 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:
199 10 650.9 10. März 1999 (10.03.1999) DE

Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GSF-FORSCHUNGSZENTRUM FÜR
UMWELT UND GESUNDHEIT GMBH [DE/DE];
Ingolstädter Landstrasse 1, 85764 Neuherberg (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 5. April 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEIB-MÖSCH,
Christine [DE/DE]; Nadistrasse 23, 80809 München

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: RETROVIRAL EXPRESSION VECTORS ON THE BASIS OF HERV- LONG TERMINAL REPEAT SEQUENCES

(54) Bezeichnung: RETROVIRALE EXPRESSIONSVEKTOREN AUF DER BASIS VON HERV-LTR-SEQUENZEN

(57) Abstract: The invention relates to retroviral expression vectors with cell-specifically modulatable promoters. The vectors can be used, for example, for the cell-specific expression of therapeutically valuable genes in gene therapy. The invention specifically relates to retroviral expression vectors containing at least the following elements, in a functional configuration: a) DNA sequences for the packaging of the vector RNA and for the cell-specific expression of proteins or peptides which are coded by heterologous DNA nucleotide sequences; b) one or more DNA nucleotide sequences coding for a protein or a peptide and characterized in that for cell-specific expression said DNA sequences contain a cell-specifically modulatable promoter region of a human endogenous retroviral DNA nucleotide sequence (HERV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft retrovirale Expressionsvektoren mit zellspezifisch regulierbaren Promotoren. Die Vektoren sind beispielsweise zur zellspezifischen Expression therapeutisch wertvoller Gene im Rahmen einer Gen-therapie einsetzbar. Die Erfindung beschreibt retrovirale Expressionsvektoren, enthaltend zumindest die nachfolgenden Elemente in funktioneller Anordnung: a) DNA-Sequenzen zur Verpackung der Vektor-RNA und zur zellspezifischen Expression von Proteinen oder Peptiden, die von heterologen DNA-Nukleotidsequenzen kodiert werden; b) eine oder mehrere für ein Protein oder Peptid kodierende DNA-Nukleotidsequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß die DNA-Sequenzen zur zellspezifischen Expression eine zell-spezifisch regulierbare Promotorregion aus einer humanen endogenen retroviralen DNA-Nukleotidsequenz (HERV) enthalten.

WO 00/53789 A3